

Aus der Abteilung für experimentelle Chirurgie
und pathologische Biochemie
an der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg
Vorstand: Prof. Dr. med. W. Lorenz

**Wirkung von Amodiachin, Chlorochin, Chlor-
promazin und EMD 16-923 auf die carbachol-
und pentagastrinstimulierte Magensäure-
sekretion des Menschen und des Hundes**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Michael Spandau
aus Braunschweig

Marburg 1976

Druck: Mauersberger, Marburg/L.

Aus der Abteilung für experimentelle Chirurgie
und pathologische Biochemie
an der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg
Vorstand: Prof. Dr. med. W. Lorenz

Wirkung von Amodiachin, Chlorochin, Chlorpromazin und EMD 16-923 auf die carbachol- und pentagastrinstimulierte Magensäuresekretion des Menschen und des Hundes

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Michael Spandau
aus Braunschweig

Marburg 1976

Druck: Mauersberger, Marburg/L.



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 23. 1. 1976
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. med. W. Lorenz

Correferent: Prof. Dr. med. H. Hamelmann

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Hypothesen zur Frage einer physiologischen Funktion von Histamin in der Magenschleimhaut	1
1.2. Reaktionsablauf der Histaminmethylierung	2
1.3. Bekannte Potenzierungsmechanismen der Magensäuresekretion des Hundes durch Amodiachin	2
1.4. Ziel der Arbeit	5
2. Material und Methodik	7
2.1. Material	7
2.1.1. Reagenzien für die Histaminmethyltransferase-Bestimmung	7
2.1.2. Herkunft und Präparation der Histaminmethyltransferase	7
2.1.3. Versuchstiere	8
2.1.4. Freiwillige Probanden	8
2.1.5. Medikamente zur Prämedikation, Operation und operative Nachsorge	8
2.1.6. Pharmaka zur Magensaftstimulierung	8
2.1.7. Fistelkanüle für die Versuche an der Heidenhainpouch	9
2.2. Methoden	9
2.2.1. Bestimmung der enzymatischen Aktivität der Histaminmethyltransferase mittels einer Isotopenmethode (modifiziert nach SNYDER & AXELROD 1965)	9
2.2.2. Proteinbestimmungsmethoden	12
2.2.2.1. Biuret-Methode	13
2.2.2.2. Lowry-Methode	13
2.2.3. Stimulierung der Magensaftsekretion in der Heidenhainpouch des Hundes	13
2.2.3.1. Durchführung der Operation	14

	Seite
2.2.3.2. Postoperative Nachsorge und Überwachung der Hunde während der Testperiode	15
2.2.3.3. Kontrollen zur Funktionstüchtigkeit der Versuchstiere	15
2.2.3.4. Testprinzip	16
2.2.3.5. Testverlauf	18
2.2.4. Durchführung der Sekretionsteste beim Menschen	19
2.2.4.1. Vorbereitung der Teste und Kontrolle der Sondenlage	19
2.2.4.2. Gewinnung des Magensaftes, Basalsekretion	19
2.2.4.3. Gewinnung des Magensaftes, stimulierte Sekretion	20
2.2.4.4. Definition der Basalsekretion und der maximal stimulierten Sekretion	21
2.2.4.5. Testprinzip	21
2.2.5. Statistische Auswertung	22
3. Ergebnisse	23
3.1. Beeinflussung der Aktivität der Histaminmethyltransferase aus der Magenschleimhaut von Mensch und Schwein durch Chlorochin, Chlorpromazin und EMD 16-923 in vitro	23
3.1.1. Hemmung und Aktivierung der Histaminmethyltransferase aus Magenschleimhaut durch das Antimalariamittel Chlorochin	23
3.1.2. Hemmung und Aktivierung der Histaminmethyltransferase aus Magenschleimhaut durch Chlorpromazin	27
3.1.3. Hemmung und Aktivierung der Histaminmethyltransferase aus Magenschleimhaut durch das Psychopharmakon EMD 16-923	27
3.1.4. Hemmung und Aktivierung der Histaminmethyltransferase aus verschiedenen Arealen der Schweinemagenmucosa durch Chlorpromazin und EMD 16-923	28
3.2. Einfluß von Antimalariamitteln und Psychopharmaka auf die maximal stimulierte Magensaftsekretion des Hundes und des Menschen	30

	Seite
3.2.1. Antimalariamittel	30
3.2.1.1. Potenzierung der carbacholstimulierten Magensaftsekretion des Hundes durch den Histaminmethyltransferase-Hemmstoff Amodiachin	30
3.2.1.2. Wirkung von Chlorochin auf die pentagastrin-stimulierte Magensaftsekretion des Menschen	34
3.2.2. Psychopharmaka	34
3.2.2.1. Wirkung von Chlorpromazin auf die pentagastrin-stimulierte Magensaftsekretion des Menschen	34
3.2.2.2. Wirkung von EMD 16-923 auf die pentagastrin-stimulierte Magensaftsekretion des Menschen	35
3.2.3. Vergleich der Auswertungsarten zur Feststellung einer Potenzierung der pentagastrinstimulierten Magensaftsekretion durch ein weiteres Pharmakon	38
4. Diskussion	42
4.1. In-vitro-Wirkung von Chlorochin, Chlorpromazin und EMD 16-923 auf die Histaminmethyltransferase-Aktivität aus Magenmucosa	42
4.2. Mögliche Erklärung der Potenzierung der carbachol- und pentagastrinstimulierten Magensaftsekretion durch Antimalariamittel	43
4.2.1. Potenzierung der carbacholstimulierten Magensaftsekretion des Hundes durch Amodiachin	43
4.2.2. Potenzierung der pentagastrinstimulierten Magensaftsekretion des Menschen durch Chlorochin	46
4.2.3. Andere mögliche Mechanismen der Wirkung der Antimalariamittel	47
4.3. Mögliche Erklärung der Wirkung von Chlorpromazin und EMD 16-923 auf die pentagastrinstimulierte Magensaftsekretion des Menschen	48
4.3.1. Hemmung der Magensaftsekretion durch Chlorpromazin	48
4.3.2. Steigerung der Magensaftsekretion durch EMD 16-923	50
5. Zusammenfassung	51
6. Literaturverzeichnis	53



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. Einleitung

1.1. Hypothesen zur Frage einer physiologischen Funktion von Histamin in der Magenschleimhaut

Die Stimulation der Magensaftsekretion durch pharmakologische Dosen Histamin (POPIELSKI, 1920), der Nachweis von Histamin im Magensaft und -gewebe (CODE, 1956; LORENZ et al., 1970) und die Histaminfreisetzung durch Gastrin in der Magenschleimhaut der Ratte (KAHLSON et al., 1964) waren Ergebnisse, die zur Hypothese führten, daß Histamin ein physiologischer Chemostimulator der Magensaftsekretion sein könnte (CODE, 1956; KAHLSON et al., 1964; LORENZ & PFLEGER, 1968). In der Folgezeit verteidigten CODE et al., (1971) und KAHLSON & ROSENGREN (1971) weiterhin die Vorstellung, daß Histamin der finale Chemostimulator in einer Wirkungskette Gastrin bzw. Acetylcholin - Histaminfreisetzung - Parietalzellstimulierung sei, während dies von einigen Autoren heftig bestritten wird (GROSSMAN, 1967; JOHNSON et al., 1969; HÅKANSON & LIEBERG, 1971; WATON, 1971). Die Gründe für diese Meinungsgegensätze sind in widersprüchlichen Ergebnissen und Beurteilungen so ziemlich aller Parameter zu suchen, die für einen physiologischen Chemostimulator als Bedingung angesehen werden: Adäquate Lokalisation im Gewebe (pro: THUNBERG, 1967; contra: HÅKANSON & LIEBERG, 1971), Histaminbildung in der Magenschleimhaut verschiedener Säugerspezies (pro: KAHLSON et al., 1964; WERLE & LORENZ, 1964; LORENZ et al., 1969; contra: AURES et al., 1969).

Eine gute Übereinstimmung konnte jedoch hinsichtlich der Inaktivierung von Histamin im Magen verschiedener Säugetiere (BROWN et al., 1959; LINDBERG et al., 1963; KIM et al., 1969; AXELROD & VESELL, 1970; LORENZ et al., 1970a, 1972, 1975; BARTH et al., 1972, 1972 a, 1973, 1973 a, 1974, 1975, 1975 a; TAYLOR, 1973; DENCKER et al., 1973) mit Ausnahme der Ratte (BROWN et al., 1959; KIM et al., 1969) durch Histaminmethyltransferase festgestellt werden, während durch Diaminoxidase in der Magenschleimhaut von verschiedenen Säugetieren, einschließlich Ratte, Hund und Rind wenn überhaupt, nur sehr geringe Histaminmengen abgebaut werden konnten (KUSCHE et al., 1969; LORENZ et al., 1970 b).

1.2. Reaktionsablauf der Histaminmethylierung

Die Histaminmethyltransferase setzt S-Adenosyl-L-methionin und Histamin (β -Aminoäthyl-imidazol) zu S-Adenosyl-L-homocystein und 1-Methylhistamin (1-Methyl-4-(β -aminoäthyl)-imidazol) um (Abb. 1). Allgemein werden bei Transmethylierungen die Methylgruppen als Einheit übertragen (DU VIGNEAUD et al., 1956). Die Übertragung erfolgt in Form einer nucleophilen Substitution am Acceptorsubstrat (SHAPIRO & SCHLENK, 1960; MUDD & CANTONI, 1964; O'LEARY, 1965). Der stark exergone Übergang von S-Adenosyl-L-methionin in S-Adenosyl-L-homocystein macht es wahrscheinlich, daß Transmethylierungen irreversibel verlaufen (SCHLENK, 1965).

1.3. Bekannte Potentierungsmechanismen der Magensäuresekretion des Hundes durch Amodiachin

Die Steigerung der histamin-, histalog- und pentagastrinstimulierten Magensäuresekretion des Hundes durch Amodiachin wurde bereits beschrieben (TROIDL et al., 1973; BARTH et al., 1975). Dabei wurde durch 2 mg/kg Amodiachin die bereits maximal vor-stimulierte Magensaftsekretion durch Amodiachin um 60 - 80 % über das Maximum hinaus vermehrt. Da Amodiachin andererseits ein starker in-vitro-Hemmstoff der Histaminmethyltransferase aus Magengewebe (BARTH et al., 1975) war (vgl. Abb. 2), wurde geschlossen, daß die Steigerung zumindest der histaminstimulierten Magensaftsekretion beim Hund durch Amodiachin als eine Hemmung der hohen Aktivitäten dieses Enzyms in der Fundus- und Korpus-schleimhaut erklärt werden konnte (LORENZ et al., 1970 a; BARTH et al., 1972, 1972 a).

Aber auch die Wirkung von Amodiachin auf die betazolstimulierte Magensäuresekretion kann ebenfalls als eine Hemmung der Histaminmethyltransferase in vivo angesehen werden, weil Betazol Histamin in einem mehr oder weniger starken Ausmaß freisetzen kann, abhängig von der untersuchten Spezies (STUBRIN et al., 1965; LORENZ et al., 1970 c). Über eine Inaktivierung von Betazol durch die Magenhistaminmethyltransferase ist allerdings nichts bekannt.

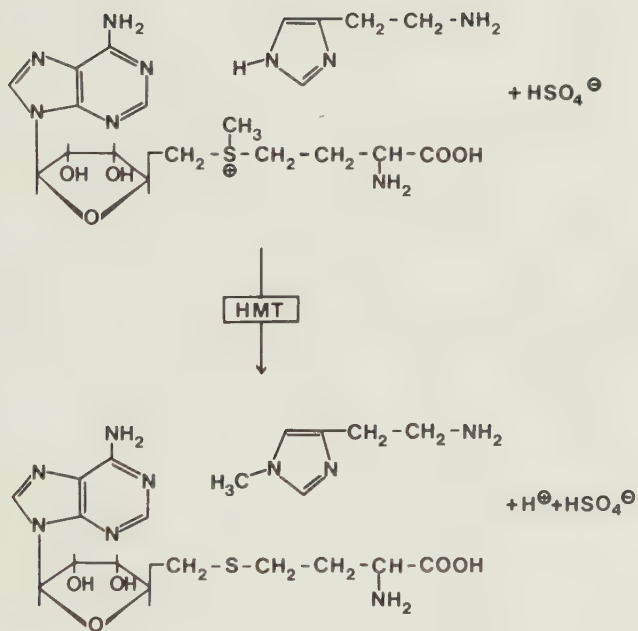


Abb. 1:

Reaktionsablauf der Histaminmethylierung in Anwesenheit von
S-Adenosylmethionin als Methylgruppenspender (SCHLENK & ZYDEK, 1966)

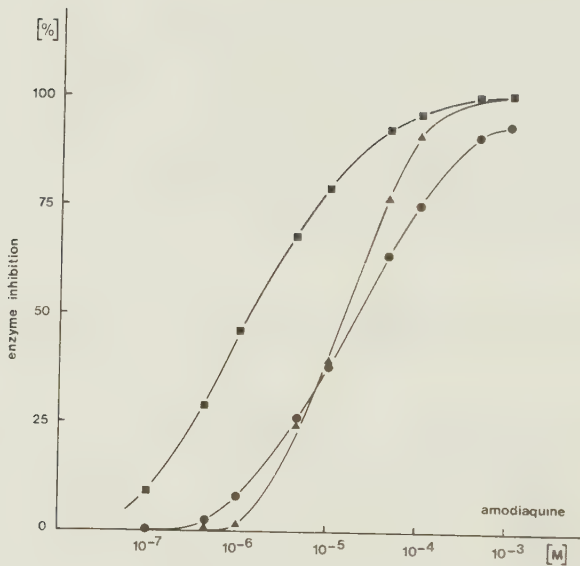


Abb. 2:

Hemmung der Histaminmethyltransferase aus der Magenschleimhaut von Mensch (Δ - Δ), Hund ($\bullet$ - $\bullet$) und Schwein ($\blacksquare$ - $\blacksquare$) durch Amodiachin.

Die Enzymaktivität in Abwesenheit des Inhibitors wurde gleich 100 % gesetzt und war 0,3 nmol 1-Methylhistaminbildung/(min x mg Protein) beim Schwein, 0,25 nmol/(min x mg Protein) beim Hund und 0,1 nmol/(min x mg Protein) beim Menschen. Mittelwerte aus drei Bestimmungen.

Neben der Steigerung der histamin- und batakazolstimulierten Magensekretion durch Amodiachin kann auch die Zunahme der pentagastrin-stimulierten Magensekretion durch Amodiachin auf Grund seiner Wirkung auf die Magenhistaminmethyltransferase interpretiert werden. Eine Voraussetzung für diese Hypothese wäre allerdings die Existenz von pharmakologisch oder wenigstens physiologisch wirksamem Histamin in der unmittelbaren Nachbarschaft der Parietalzellen zu dem Zeitpunkt, zu dem Pentagastrin die Magensekretion stimuliert. Das Vorkommen großer Mengen Histamin im Magen, welches beim Mensch und Hund vorwiegend in Mastzellen gespeichert wird (AURES et al., 1968; LORENZ et al., 1969 a, 1969 b; HÅKANSON et al., 1970) kann nicht als Argument zugunsten der Möglichkeit aufgefaßt werden, daß freies Histamin für die säurebildenden Zellen zugänglich sein könnte. Aber im speziellen Fall von Pentagastrin beschäftigen sich 2 Veröffentlichungen mit den Ergebnissen über die Freisetzung von Histamin in der Magenschleimhaut durch dieses synthetische Hormon bei Mensch und Ratte: (1) Bei Versuchspersonen nahm die Histaminfreisetzung im Magensaft um durchschnittlich 110 % nach der i.m.-Injektion von 6 µg Pentagastrin zu (LORENZ et al., 1970 c). (2) Bei Ratten nahm der Histamingehalt der Magenschleimhaut nach Injektion von Pentagastrin langsam ab (JOHNSON et al., 1969).

Histaminfreisetzung in der Magenschleimhaut von Hunden während der pentagastrinstimulierten Magensaftsekretion - welches nicht notwendigerweise bedeutet, Histaminfreisetzung durch Pentagastrin - ist eine Möglichkeit, die wegen der oben erwähnten Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann. Die Freisetzung von Histamin während der pentagastrinstimulierten Magensaftsekretion oder gar durch Pentagastrin verlangt allerdings nicht unbedingt, daß Pentagastrin oder Gastrin nur über diesen Mechanismus auf die Parietalzellen wirken.

1.4. Ziel der Arbeit

Nachdem beim Hund sowohl die durch einen lokalen Transmitter (Histamin) als auch die durch ein Hormon (Gastrin) maximal stimulierte Magensaftsekretion durch Amodiachin potenziert werden konnte, (TROIDL et al., 1973; BARTH et al., 1975), wurden in dieser Arbeit folgende

Ziele verfolgt:

1. Kann auch die durch einen stabilen Cholinester wie Carbachol (vagaler Reiz) hervorgerufene Magensaftsekretion durch das Antimalariamittel Amodiachin gesteigert werden?
2. Ist wie beim Hund auch beim Menschen die durch Pentagastrin stimulierte Magensaftsekretion durch Antimalariamittel wie Chlorochin potenzierbar?
3. Zeigen auch andere Stoffe wie Chlorpromazin und EMD 16-923, welche die Histaminmethyltransferase-Aktivität stark beeinflussen können, eine Wirkung auf die Magensaftsekretion?
4. Welchen Einfluß haben Chlorochin, Chlorpromazin und EMD 16-923 auf die Histaminmethyltransferase-Aktivität in vitro?

2. Material und Methodik

2.1. Material

2.1.1. Reagenzien für die Histaminmethyltransferase-Bestimmung

Histamin-Dihydrochlorid puriss. (Fluka, Buchs), S-Adenosyl-L-methionin-Hydrogensulfat (Boehringer, Mannheim), S-Adenosyl-L-(^{14}C -methyl)-methionin (0,51 mCi/mmol; The Radiochemical Centre, Amersham), 2,5-Diphenyloxazol (PPO), 2,2'-p-Phenylen-bis-(5-phenyloxazol) (POPOP) und Toluol (alle "für Szintillationsmessung"), Isomylalkohol, alle anorganischen Salze, Säuren und Basen, Folin-Ciocalteu's Phenolreagenz (alle Merck, Darmstadt), ^{14}C -Toluol-Standard (Buchler, Braunschweig).

Alle Lösungen für die Bestimmung der Histaminmethyltransferase wurden mit doppelt destilliertem Wasser angesetzt.

2.1.2. Herkunft und Präparation der Histaminmethyltransferase

Menschliche Magenschleimhaut wurde aus Operationsmaterial von Patienten mit Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür (Operation nach BILLROTH) erhalten. Diese Gewebeproben sowie Magenschleimhäute von Schweinen (Schlachthaustiere) wurden unmittelbar nach Entnahme der Mägen mehrmals mit eiskalter Tyrodelösung gewaschen. Die Schleimhaut wurde von der Muskularis abgetrennt und die Gewebeproben für mehrere Tage bei -20°C aufbewahrt.

Das Gewebe wurde mit zwei Volumina 0,25 M Sucrose mit dem Ultraturrax homogenisiert, anschließend 30 Minuten bei 2°C und 100.000 g zentrifugiert und der Oberstand als Enzymquelle verwendet. Histaminmethyltransferase aus Schweineantrum mucosa wurde durch Ionenaustauschchromatographie an DEAE-Cellulose teilgereinigt (LORENZ et al., 1972). Die Fraktionen, welche die höchsten Enzymaktivitäten enthielten, wurden vereinigt und direkt zur Inkubation benutzt. Dieses Enzympräparat war 22fach angereichert im Vergleich zum Rohhomogenat und die spezifische Aktivität war 4,04 nmol/(min x mg Protein) mit einer Ausbeute von 74 %.

2.1.3. Versuchstiere

Die Magensekretionsstudien wurden an 5 Bastardhunden beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht von 14 - 30 kg und einem Alter von ungefähr 3 Jahren durchgeführt.

2.1.4. Freiwillige Probanden

Die Untersuchungen über die Wirkung von Chlorochin, EMD 16-923 und Chlorpromazin auf die Magensekretion des Menschen wurde an insgesamt 37 männlichen Studenten im Alter von 23 bis 30 Jahren mit einem Gewicht zwischen 66 und 96 kg durchgeführt.

2.1.5. Medikamente zur Prämedikation, Operation und operativen Nachsorge

Pentobarbital-Natrium (Nembutal^R; Abbott, Ingelheim), sterile physiologische NaCl-Lösung (Universitätsapotheke), Sterofundin^R 1000 (Braun, Melsungen), Aminomel^R, Elomel B^R (Salvia, Homburg), Methadon (Polamivet^R; Hoechst, Frankfurt), sterile 5 % und 10 %-Glukose-Lösung (Universitätsapotheke), Gemisch aus Neomycin und Bacitracin (Nebacetin^R; Byk Gulden, Konstanz), Gentamycin (Refo-bacin^R; Merck, Darmstadt), Candur SHL (Behringwerke Marburg).

2.1.6. Pharmaka zur Magensaftstimulierung

Pentagastrin (Gastrodiagnost^R), Carbachol (Doryl^R; Merck, Darmstadt), Insulin (Altinsulin; Hoechst, Frankfurt), Amodiachin-Reinsubstanz (zur Injektion (Herstellung einer sterilen Stammlösung (10 mg/ml) in der Universitätsapotheke), Chlorochin-Reinsubstanz (freundlicherweise überlassen von R. Wolf M.D., Park & Davis, München); Chlorochin (Resochin^R), Chlorpromazin (Megaphen^R) (Bayer, Leverkusen); EMD 16-923 (freundlicherweise überlassen von Firma E. Merck, Darmstadt).

2.1.7. Fistelkanüle für die Versuche an der Heidenhainpouch

Die Experimente waren so ausgelegt, daß sie mehrere Monate andauerten. Deshalb wurde eine spezielle gewebsschonende korrosionsresistente Kanüle entwickelt, um das Risiko eines technischen Fehlers möglichst gering zu halten. Diese Kanüle basierte auf dem bewährten Modell von DRAGSTEDT et al. (1933), GREGORY (1950) und DE VITO & HARKINS (1958). Diese Kanüle bestand aus einem Rohr aus rostfreiem Stahl, die an einem Schaft aus Polypropylen befestigt war. Eine relativ breite Plexiglasscheibe, die über dieses rostfreie Stahlrohr geschoben war, wurde an einer Seite durch den Polypropylenschaft und auf der anderen Seite durch die innere Oberfläche der Bauchwand festgehalten (EMAS et al., 1967). Diese Scheibe sollte starke Zug- und Scherkräfte verhindern, die gelegentlich beim Hinlegen der Tiere auf den äußeren Teil der Kanüle auftreten. So wurde ein Herausbrechen der Kanüle aus der Pouch verhindert.

2.2. Methoden

2.2.1. Bestimmung der enzymatischen Aktivität der Histaminmethyltransferase mittels einer Isotopenmethode (modifiziert nach SNYDER & AXELROD 1965)

Prinzip der Methode

Diese Methode ermöglicht die Bestimmung eines der Reaktionsprodukte der durch Histaminmethyltransferase katalysierten Reaktion, nämlich des 1-Methylhistamins.

Zusammensetzung der Inkubationsgemische

Zur Enzymaktivitätsbestimmung waren in einem Ansatz von 0,5 ml Gesamtvolumen die in Tab. 1 angegebenen Substanzen enthalten.

Komponenten des Reaktionsgemisches	Volumen [μ l]	Konzentration [mM]	Endkonzentration [mM]	Menge/Ansatz [μ mol]
NaPP, pH 7,4	100	50	45	22,5
Hemmstoff	100	0 - 50	0 - 10	0 - 5
Enzymlösung	100	-	-	-
Histamin	100	0,584	0,117	0,058
SAM ¹⁾	50	5	0,7	0,35
¹⁴ C-SAM ²⁾	50	2		

Tabelle 1

Mengen-, Volumen- und Konzentrationsangaben der einzelnen Komponenten des Inkubationsgemisches für die Bestimmung der Histaminmethyltransferase-Aktivität mittels des Isotopen-Enzymtestes

Enzymprotein, Histamin, nicht radioaktives S-Adenosyl-L-methionin und Hemmstoff waren in 0,05 M NaPP, pH 7,4, gelöst.

- 1) Die Einwaage muß mit dem Faktor 1,724 multipliziert werden, da nach Angaben des Herstellers nur 58 % der Substanz reines S-Adenosyl-L-methionin sind.
- 2) Spezifische Aktivität 0,51 mCi/mmol $\hat{=}$ 51 nCi/Ansatz $\hat{=}$ 113 200 dpm/Ansatz.

Durchführung der Inkubationen

Die Inkubationen wurden in Reagenzgläsern mit Glasschliff unter Luftatmosphäre bei 37°C in einem Thermoblock (CH 12, Liebisch, Brackwede) durchgeführt. Die Reihenfolge der Zugabe der Reaktionsteilnehmer und eine Vorinkubation waren ohne Einfluß auf die Enzymaktivität. Die Reaktion wurde durch Zugabe von S-Adenosyl-L-methionin gestartet. Nach 0, 15, 30, 45 und 60 min wurde durch Zugabe von 0,5 ml 0,5 M Boratpuffer, pH 10,0, die Reaktion in den einzelnen Ansätzen abgestoppt.

Extraktion von 1-Methylhistamin aus dem Inkubationsgemisch und Messung von ¹⁴C-1-Methylhistamin

Nach dem Abstoppen der Reaktion wurde das gebildete ¹⁴C-1-Methylhistamin durch mechanisches Schütteln für 15 min auf einem Horizontrüttler (Bühler, Tübingen) in 6 ml Toluol-Isoamylalkohol-Gemisch (3:2 V/V) überführt. Wässrige und organische Phase wurden durch 5 min Zentrifugation bei 1800 g getrennt. 4 ml des Überstandes wurden in Polyäthylen-Szintillationsflaschen (Hormuth, Heidelberg) übertragen, in denen sich 2 ml absolutes Äthanol und 10 ml Toluol-Szintillator (0,4 % PPO und 0,01 % POPOP) befanden. Im Flüssigszintillationszähler (TriCarb 3380, Packard, Frankfurt) wurde die enthaltene Radioaktivität mit dem im Gerät vorgegebenen ¹⁴C-Kanal auf $\pm 1,5$ % (2 σ -Grenze) genau bestimmt.

Ermittlung der Histaminmethyltransferase-Aktivität

Zur Bestimmung eines einzelnen Wertes der Histaminmethyltransferase-Aktivität wurden neben vier Inkubationsansätzen, die nach 15, 30, 45 und 60 min abgestoppt wurden, vier weitere Ansätze mit hitzeinaktiviertem Enzym vorbereitet (zur Hitzeinaktivierung wurde 1 ml der Enzymlösung in mit Schliffstopfen verschlossenen Reagenzgläsern für 10 min in kochendem Wasser belassen). Dadurch wurde ein Hinweis auf die

Radioaktivität erhalten, die von anderen Stoffen als dem enzymatisch gebildeten ^{14}C -1-Methylhistamin stammte (Hydrolyseprodukte, Verunreinigungen).

Außer diesen Ansätzen waren 3 weitere zur Kontrolle der Spezifität des Enzymtests durchgeführt: Im ersten waren die 0,1 ml Enzymlösung durch 0,1 ml 0,01 M NaPP, pH 7,4, ersetzt. Beim zweiten wurde die Reaktion durch Zugabe von 0,5 ml Boratpuffer, pH 10,0, unmittelbar vor Zugabe des S-Adenosyl-L-methionin (Zeit 0 min) abgestoppt und das Inkubationsgemisch 60 min bei 37°C gehalten. Der dritte Kontrollansatz enthielt Amodiachin in 10^{-3}M Konzentration. Alle diese Blankwerte stimmten mit den Werten, die mit hitzeinaktiviertem Enzym erhalten wurden, überein. Die Werte stiegen von 80 cpm für die zur Zeit 0 min abgestoppten Ansätze an bis auf 150 cpm für die Inkubationen von 60 min. Ein gerätebedingter Background von 30 cpm wurde durch automatische Subtraktion berücksichtigt. Aus den nach verschiedenen Zeiten abgestoppten Ansätzen wurde die Zunahme des in das Toluol/Isoamylalkohol-Gemisch extrahierten ^{14}C -1-Methylhistamins bestimmt. Von diesen Werten wurden die Nullwerte und zusätzlich die durch die anderen Blanks ermittelte und unspezifisch extrahierte Radioaktivität, die im Durchschnitt bei 1,16 cpm/min (Extremwerte 1,0 - 1,5 cpm/min) lag, abgezogen. Als Reaktionsgeschwindigkeit wurden dann cpm/min berechnet. Das arithmetische Mittel aus diesen vier Werten lieferte dann die lineare Anfangsgeschwindigkeit, aus der die spezifische Aktivität der Histaminmethyltransferase als pmol gebildetes 1-Methylhistamin/(min x mg Protein) errechnet wurde.

2.2.2. Proteinbestimmungsmethoden

Die spezifische Aktivität der Histaminmethyltransferase wurde immer auf die eingebrachte Enzymproteinmenge bezogen. Das Protein wurde hierzu in den Inkubationen mit Rohhomogenaten (UZ-Überstand) mittels der Biuret-Methode (WEICHSELBAUM 1946), bei den Untersuchungen mit gereinigtem Enzym (nach DEAE-Cellulose) nach der Lowry-Methode (LOWRY et al., 1951) bestimmt. Sämtliche Eichkurven hatten

einen Korrelationskoeffizienten von $<0,995$ und verliefen nach Abzug des Leerwertes durch den Nullpunkt.

2.2.2.1. Biuret-Methode

Am Photometer (Eppendorf, Hamburg) wurde eine Probe mit Enzympräparat ($0,1 - 1,0 \text{ ml} \cong 0,5 - 10 \text{ mg Protein/ml}$) bei 546 nm gegen einen Leerwert gemessen, der aus $5,0 \text{ ml}$ des Biuret-Reagenz und $5,0 \text{ ml}$ physiologischer Kochsalzlösung bestand. Wurde Albumin aus Rinderserum als Referenzsubstanz verwendet, so ergab sich für die Berechnung der Proteinkonzentration (mg/ml) aus der Extinktionsdifferenz (ΔE) bei $0,1 \text{ ml}$ eingesetzter Enzymlösung ein Proportionalitätsfaktor von 418.

2.2.2.2. Lowry-Methode

$0,1 - 0,2 \text{ ml}$ der Enzymlösung ($\cong 10 - 100 \text{ } \mu\text{g Protein/ml}$) wurden mit 2 ml täglich frisch zubereitetem Lowry-Reagenz zusammengegeben. Nach 10 min wurden $0,2 \text{ ml}$ Folin-Ciocalteu's Phenolreagenz hinzugefügt und nach weiteren 30 min die Absorption bei 772 nm am Photometer gegen einen Leerwert gemessen, bei dem die Enzymlösung durch $0,01 \text{ M NaPP}$, $\text{pH } 7,4$, ersetzt war. Messungen am Spektralphotometer (PMQII, Zeiss, Oberkochen) bei 750 bzw. 770 nm ergaben die gleichen Extinktionswerte. Eichkurven sowohl mit Albumin aus Rinderserum als auch aus Humanserum ergaben für die Bestimmung des Proportionalitätsfaktors (s. 2.2.2.1) einen Wert von 148.

2.2.3. Stimulierung der Magensaftsekretion in der Heidenhain-pouch des Hundes

Die Wirkung von Amodiachin auf die carbacholstimulierte Magensaftsekretion wurde an insgesamt 5 Hunden mit Heidenhaintaschen untersucht.

2.2.3.1. Durchführung der Operation

Es wurde eine modifizierte Technik von EMAS et al. (1967) angewendet. Ungefähr 3 Jahre alte, gesunde Hunde wurden operiert, nachdem sie zwei Wochen zuvor mit Candur SHL gegen Staupe, Leptospirose und Hunde-Hepatitis geimpft und durch Injektion von Citarin (10 mg/kg) entwurmt worden waren. Die Heidenhainpouch wurde in Allgemeinnarkose mit Pentobarbital (20 - 30 mg/kg i.v.) und bei Spontanatmung unter sterilen, in der Humanmedizin üblichen operativen Bedingungen angelegt. Nach Eröffnung der Bauchhöhle durch eine 8 - 10 cm lange Incision in der Mittellinie (Linea alba) wurde die Milz vor die Bauchwand geholt (DE VITO & HARKINS, 1958). Der Magen wurde ausgebreitet und einige Haltefäden an der großen und kleinen Krümmung angebracht. Um (1) an der Pouch den Korpusteil (stärkste Dichte der Parietalzellen) so groß wie möglich zu erhalten, (2) eine Stenose im Restmagen zu vermeiden und (3) keine Antrumschleimhaut in die Pouch mit einzubeziehen, wurde folgendes Verfahren gewählt: Ein Levin-Magenschlauch wurde von oral bis zur Mitte der großen Krümmung eingeführt. Die Lage seiner Spitze wurde kontrolliert und, falls erforderlich, durch Manipulieren am Schlauch von außerhalb des Magens korrigiert. Die aborale Absetzungslinie der Pouch wurde 1 cm proximal der Corpus-Antrum-Grenze gesetzt, die orale Abgrenzungslinie mit Rücksicht auf die Blutversorgung an der großen Krümmung in der Mitte des Fundus. Nun wurde mit dem Petz in 1 - 2 Schritten von der oberen und unteren Grenze aus ein fast halbmondförmiger Teil des Magens abgeklemmt und die so gesetzte Silberklammerreihe des Magens und der Magentasche anschließend durch eine fortlaufende invertierende Naht mit 3-0 Seide serosiert. Die Fistelkanüle wurde am tiefsten Punkt des Nebenmagens entsprechend der Arbeit von EMAS et al. (1967) eingesetzt, wobei die Pouch rings um die Fistel durch zwei konzentrische Tabaksbeutelnähte verschlossen wurde. Dann wurde die Kanüle durch einen kleinen Einschnitt an der lateralen Bauchwand durchgezogen, wobei darauf geachtet wurde, daß die Fistelkanüle auf Grund ihrer Lage die Bewegungen der Hinterläufe nicht einschränken konnte. Um ein Verdrehen oder Einreißen

der den Nebemagen versorgenden Blutgefäße zu vermeiden, wurde dieser an der Unterseite der Bauchwand festgenäht, wobei dieselben Fäden wie die bereits für die Tabaksbeutelnaht beim Einnähen der Fistelkanüle verwendeten benutzt wurden. Der Bezirk der Haut, in der die Kanüle durch die Bauchwand gestoßen wurde, wurde nicht geschoren, da ein dichtes und langes Fell einen guten Schutz gegen Mazeration durch herausfließenden Magensaft darstellt.

2.2.3.2. Postoperative Nachsorge und Überwachung der Hunde während der Testperiode

Nach der Operation wurden die Hunde sechs Tage lang durch subcutane Gabe von 1000 ml Infusionslösung/Tag (500 ml Traubenzucker 5 % + 500 ml Aminomel bzw. Elomel B) ernährt, wobei sie am 5. und 6. postoperativen Tag zusätzlich mit Milch gefüttert wurden. Vom 8. Tag an wurde normales Laborfutter gegeben. Am 9. bis 10. Tag wurden die Fäden gezogen. Zweimal wöchentlich wurde das Gewicht kontrolliert, das während des gesamten Untersuchungszeitraumes das Operationsgewicht nicht übersteigen sollte. 4 Wochen nach der Operation wurden die Hunde erstmals in die Pawlow-Stände geführt, um sie an die Testsituation zu gewöhnen und nach weiteren zwei bis drei Wochen wurden die ersten Sekretionsteste ausgeführt. Der Versuchszeitraum betrug für den einzelnen Hund durchschnittlich 10 - 12 Monate. Die Sekretionsteste wurden über den gesamten Versuchszeitraum in einem absolut gleichmäßigen Rhythmus durchgeführt: Jeden Montag und Donnerstag wurden die Experimente von derselben Person zwischen 14.00 und 18.00 Uhr in demselben ruhigen, hellen Raum ausgeführt. Da jedem Versuch ein 20-stündiges Fasten der Versuchshunde vorausging, konnten pro Woche nur zwei Versuche durchgeführt werden.

2.2.3.3. Kontrollen zur Funktionstüchtigkeit der Versuchstiere

Durch Erhöhung oder Erniedrigung der vorher als maximal festgestellten Dosen des Stimulus wurde das Gleichbleiben des maximalen Sekretionsniveaus über Monate hin überprüft. Durch einen Insulintest

alle halben Jahre mit 0,2 E Altinsulin/kg i.v. wurden eine ausreichende parasymphatische Denervierung der Tasche und das Fehlen einer Reinnervation gesichert. Dabei wurde halbstündlich der Blutzucker kontrolliert und der Test nur gewertet, wenn Blutzuckerkonzentrationen zwischen 30 und 11 mg Glucose pro 100 ml Blut erreicht wurden (BARON, 1970). Zur Überprüfung des Allgemeinzustandes der Tiere wurde neben den Gewichtskontrollen monatlich der Säure-Blasen-Haushalt sowie das Blutbild zum Ausschluß von Anämie und chronischen Entzündungen überwacht. Um den Chloridverlust durch über die Fistel auslaufenden Magensaft auszugleichen, wurde den Hunden an drei aufeinanderfolgenden Wochentagen physiologische Kochsalzlösung zum Trinken gegeben, an den übrigen Tagen bekamen sie wieder Trinkwasser vorgesetzt.

2.2.3.4. Testprinzip

Das Prinzip der Testung entsprach im wesentlichen der 3-Punktbestimmung, wie sie auch bei anderen biologischen Testen üblich ist: Zunächst wurde für jeden Hund mit dem Stimulus, mit dem er getestet werden sollte, eine Dosiswirkungskurve erstellt. Pro Testtag wurde jeweils nur eine Dosis verabreicht. Dann wurde die Reproduzierbarkeit der Magensekretion durch eine Dosis, die maximale Stimulation hervorruft, geprüft. Die maximale Antwort der Magennukosa auf das Stimulans wurde als konstant betrachtet, wenn wenigstens drei aufeinanderfolgende Stimulierungen mit derselben Dosis des Sekretagogums zu Sekretionen führten, die in Volumen und Säuremengen nur $\pm 5\%$ voneinander differierten. Das ganze Testsystem war trotz der relativ großen Intervalle überhaupt nur deshalb geeignet, weil sich das Sekretionsniveau praktisch über Monate nicht veränderte. Nach einer derartigen Prüfung des Testsystems an jedem Tier folgte auf einen Test mit dem Sekretionsstimulans allein ein Test mit Stimulus plus Amodiachin und darauf wieder ein Test mit dem Stimulus allein. Der letztere Test wurde solange wiederholt, bis das Sekretionsniveau vor dem Test mit Amodiachin wieder erreicht wurde (s. Abb. 3).

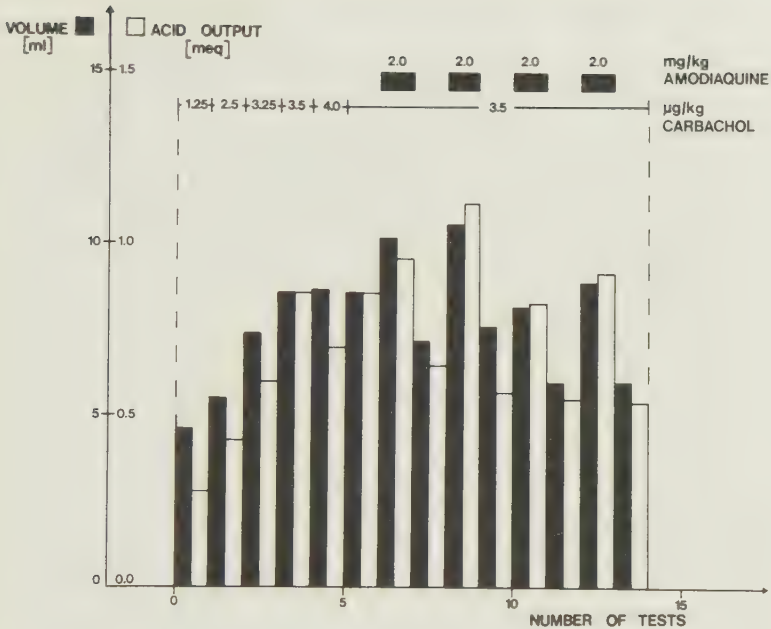


Abb. 3:

Steigerung und ihre Reproduzierbarkeit der durch Carbachol grundstimulierten Magensaftsekretion an der Heidenhaintasche des Hundes durch Amodiachin.

Aus dem Testprogramm sind 7 Wochen abgebildet, einschließlich den initialen Testen zur Prüfung der Sekretionsleistung der Pouch. Gemäß Testprogramm (s. Text) ist die Steigerung der durch 3,5 µg/kg carbacholstimulierten Magensaftsekretion durch 2 mg/kg Amodiachin abgebildet. Die Ergebnisse (Säulen) beziehen sich auf die Gesamtsekretion (Volumen und Säuremenge pro Sekretionsperiode).

Hund Nr. 2, männlich, 26 kg, Operationstermin 24.10.1972

Volumen ■ , Säure □

Weitere Angaben siehe Material und Methoden.

2.2.3.5. Testverlauf

Zu Beginn eines Testes wurde bei den Hunden die Basalsekretion in zwei 30-min-Portionen gesammelt. Tiere, die mehr als 1 ml/60 min sezernierten, wurden für diesen Versuch zurückgestellt. Anschließend wurde Amodiachin intramuskulär verabreicht, 30 min später der Stimulus (Carbachol), welcher ebenfalls intramuskulär injiziert wurde. Die Magensaftsekretion wurde in halbstündlichen Portionen über 2 1/2 h in graduierten Zentrifugengläsern gesammelt. Nach 2 1/2 h wurde in allen Versuchen das Basalsekretionsniveau wieder erreicht. Das Volumen der einzelnen Portionen wurde protokolliert, Beimengungen von Blut, Zelldetritus oder Schleim vermerkt und die Säuremenge durch Titration mit 0,1 N NaCl bis pH 7,0 mit einem pH-Meter an der Glaselektrode (WTW, Weilheim) ermittelt.

Die maximale Sekretionsantwort auf den Stimulus wurde durch zwei Parameter definiert: Die Gesamtsekretion und die Gipfelsekretion. Die Gesamtsekretion bestand aus allen Fraktionen des Magensaftes, der innerhalb 2 1/2 h dauernden Sekretion gewonnen wurde, und wurde ausgedrückt als ml Volumen/Sekretionsperiode und meq Säure/Sekretionsperiode. Die Gipfelsekretion wurde von den beiden aufeinanderfolgenden 30-min-Fraktionen dargestellt, die das größte Volumen und den größten Säureausstoß von allen 30-min-Portionen während der Sekretionsperiode aufwiesen. Die Gipfelsekretion war unabhängig von dem Zeitpunkt, der der Injektion des Stimulus folgte, und wurde in ml/h und meq/h ausgedrückt. Um den Einfluß von Amodiachin auf die stimulierte Magensekretion berechnen zu können, wurden die arithmetischen Mittel für Volumen und Säuremenge der beiden Versuche vor und nach dem Test mit Amodiachin plus Stimulus mit den Werten für Volumen und Säuremenge verglichen, die in dem Versuch mit Amodiachin plus Stimulus erreicht wurden. Steigerung oder Hemmung der stimulierten Sekretion durch Amodiachin wurden in Prozent ausgedrückt, weil die Variabilität der Sekretionswerte von Tier zu Tier relativ hoch war. Das arithmetische Mittel der Vor- und Nachtestung wurde gleich 100 % gesetzt.

2.2.4. Durchführung der Sekretionsteste beim Menschen

2.2.4.1. Vorbereitung der Tests und Kontrolle der Sondenlage

Die Tests wurden in demselben ruhigen Raum zwischen 8 und 12 Uhr vormittags durchgeführt. Die Sekretionsanalysen wurden bei Probanden nur dann durchgeführt, wenn sicher war, daß keine die Magensaftsekretion beeinflussenden Medikamente (Antacida, Spasmolytika und Stoffe mit cholinolytischer Komponente wie Phenothiazine) eingenommen worden waren. Es wurde darauf geachtet, daß der Proband über 12 Stunden vor Testbeginn nüchtern war. Vor jedem Test wurde ein Protokollblatt mit persönlichen Daten, kurzer Anamnese und Messwerten wie Körpergröße, Körpergewicht, Puls und Blutdruck erstellt. Im Sitzen wurde dann jeder Testperson über die Nase eine modifizierte Lewin-Sonde (Argyle stomach tube, Brunswick Co., Middlesex, England) Nr. 14 - 16 mit einem Röntgenkontraststreifen eingeführt, mit Pflaster am Nasenflügel fixiert und per Röntgenuntersuchung kontrolliert, ob die Spitze der Sonde am tiefsten Punkt des Magens lag. Wenn nötig, wurde sie unter Röntgensicht entsprechend postiert. Der Proband wurde dann in Linksseitenlage mit leicht erhöhtem Oberkörper gebracht und der Magen sorgfältig mit einer 20 ml-Spritze manuell entleert, wobei die Testperson durch tiefes Ein- und Ausatmen die Aktion unterstützte. Probanden mit Speiseresten im Magen wurden vom Test zurückgestellt. Über die liegende Sonde wurde dann 20 ml physiologischer Kochsalzlösung (Zimmertemperatur) in den Magen eingebracht und möglichst vollständig reaspiert (Kochsalzprobe). Nur, wenn mindestens 20 ml dieser instillierten Flüssigkeit durch Aspiration wieder erhalten wurde, wurde die Sondenlage als korrekt angenommen.

2.2.4.2. Gewinnung des Magensaftes, Basalsekretion

Im Anschluß an die Kontrolle der Sondenlage wurde das Basalsekret manuell abgenommen. Die manuelle Absaugung erfolgte alle 2 - 3 min

mit einer Spritze und wurde in 15-min-Portionen über eine Stunde gesammelt. Die Testpersonen wurden immer wieder angehalten, den Speichel nicht zu schlucken, sondern auszuspucken und von Zeit zu Zeit tief ein- und auszuatmen. Falls kein Sekret zu gewinnen war, wurde der Proband aufgefordert, sich in seiner Lage zu verändern, oder es wurde die Sonde vorsichtig in ihrer Position verändert, oder die Lage des Probanden und die Sondenlage wurden zugleich verändert.

2.2.4.3. Gewinnung des Magensaftes, stimulierte Sekretion

Nach Absaugen der vierten 15-min-Fraktion der Basalsekretion erhielten die Testpersonen Pentagastrin (6 μ g/kg subcutan). Anschließend wurde die Sekretion in 9 Portionen von je 10 min gesammelt (stimulierte Sekretion). Aus jeder der vier 15-min-Portionen (Basalsekretion) sowie jeder der 10-min-Portionen (neun 10-min-Portionen = stimulierte Sekretion) wurden nach Zentrifugierung mit 1800 x g für 10 min 5,0 ml des überstehenden Magensaftes (Vorlage) zur Titration mit 0,1 N NaOH verwendet, die bis pH 7,0 unter Verwendung einer Glaselektrode erfolgte. Dann wurde das Gesamtvolumen jeder 15-min bzw. 10-min-Portion bestimmt und daraus mit dem Ergebnis der Titration die Säuremenge pro 15 min bzw. pro 10 min errechnet (RICHTERICH 1968).

I. Gesamtwasserstoffionenkonzentration [mval/l] :

$$[H^+]_{\text{ges}} = \frac{\text{ml } 0,1 \text{ N NaOH} \times 0,1 \times 1000}{\text{ml Vorlage}}$$

II. Säuremenge [mval/15 min] :

$$[H^+]_{15 \text{ min}} = V_{15 \text{ min}} \times \frac{[H^+]_{\text{ges}}}{1000}$$

Unter Gesamtwasserstoffionenkonzentration wird die Summe der Konzentrationen der ionenaktiven, nicht ionenaktiven und gebundenen H-Ionen verstanden, wobei die gebundenen H-Ionen nichts mit den Begriffen der freien und gebundenen Säure gemeinsam haben (RICHTERICH 1968). Letztere sollten deshalb nicht mehr verwendet werden.

2.2.4.4. Definition der Basalsekretion und der maximal stimulierten Sekretion

Die Basalsekretion ist die Säuremenge/h vor Applikation des Stimulus (Pentagastrin) und errechnet sich durch Addition der Säuremenge der vier 15-min-Portionen vor Verabreichung eines Stimulus. Maximal stimulierte Sekretion ist die Säuremenge nach Injektion von Pentagastrin (meq/h), errechnet durch Addition der drei aufeinanderfolgenden Portionen mit den größten Säuremengen, unabhängig von ihrem zeitlichen Auftreten innerhalb der 1 1/2 Stunden nach Verabreichung des Stimulus (Pentagastrin), multipliziert mit 2.

2.2.4.5. Testprinzip

Das Prinzip der Testung entsprach wieder wie unter 2.2.3.4. beschrieben im Wesentlichen der 3-Punktebestimmung. In einem Zeitraum von jeweils 14 Tagen wurden bei den einzelnen Probanden je 3 Tests durchgeführt. Beim ersten und beim dritten Test wurde nur die während einer Stunde gesammelte Basalsekretion und die durch eine Pentagastrindosis von 6 $\mu\text{g/kg}$ i.m. erreichte Maximalsekretion in 10-min-Portionen über 1 1/2 h gesammelt. Im zweiten Test wurde zunächst für 30 min die Basalsekretion gesammelt und dann EMD 16-923 oder Resochin und Megaphen injiziert. Nach einer weiteren Stunde Basalsekretion wurde eine maximale Pentagastrindosis von 6 $\mu\text{g/kg}$ i.m. verabreicht und die Magensekretion wieder in 10-min-Portionen über 1 1/2 h gesammelt. Bestimmt wurde das Volumen und die Säuresekretion nach den unter 2.2.4.4. beschriebenen Definitionen.

2.2.5. Statistische Auswertung

Mittelwerte, Standardabweichungen und Regressionsgeraden, die vielfach angegeben werden, sowie statistische Signifikanzen wurden nach dem Student-t-Test oder dem t-Test für gepaarte Daten (SNEDECOR & COCHRAN, 1968) mit Hilfe eines Tischcomputers (Programma 102, Olivetti, Isprea) ermittelt. Da die Einzelwerte der Sekretionen bei den Experimenten an den Hunden infolge unterschiedlicher Pouchgröße von Tier zu Tier erheblich streuten (15 - 42 ml Magensaft/h), die Wirkung von Amodiachin auf die Sekretion aber nicht durch die absolute Größe der Sekretion beeinflusst wurde, stellten wir der Anschaulichkeit wegen die Ergebnisse in den Abbildungen prozentual dar. Die stimulierte Sekretion vor und nach Amodiachin wurde dabei gleich 100 % gesetzt. Die absoluten Werte für Sekretionsvolumina und Säuremengen werden aber im Text oder in der Legende der Abbildungen vermerkt.

3. Ergebnisse

3.1. Beeinflussung der Aktivität der Histaminmethyltransferase aus der Magenschleimhaut von Mensch und Schwein durch Chlorochin, Chlorpromazin und EMD 16-923 in vitro

3.1.1. Hemmung und Aktivierung der Histaminmethyltransferase aus Magenschleimhaut durch das Antimalariamittel Chlorochin

Die Histaminmethyltransferase aus Schweineantrum mucosa wurde durch Chlorochin stark gehemmt. Sowohl unter Verwendung des teilgereinigten Präparates als auch von Rohenzym ergaben sich fast identische Konzentrations-Hemmkurven (Abb. 4). Allerdings war der ID_{50} -Wert mit $1,0 \times 10^{-5}$ M fast eine Zehnerpotenz größer als der bei der Hemmung durch das Antimalariamittel Amodiachin gefundene (vgl. Abb. 2), welches der stärkste bisher bekannte Hemmstoff der Histaminmethyltransferase ist (BARTH et al., 1975).

Wurde als Enzymquelle allerdings Antrumschleimhaut des Menschen verwendet, so wurde das Enzym durch hohe Konzentrationen von Chlorochin gehemmt ($ID_{50} = 1,0 \times 10^{-4}$ M), durch niedrige Konzentrationen jedoch gesteigert (30 % Steigerung bei 5×10^{-6} M Konzentration) (Abb. 5). Dies ist der erste Fall, daß eine Steigerung der Histaminmethyltransferase-Aktivität durch ein Antimalariamittel beschrieben wurde (TAYLOR & SNYDER 1972; BARTH et al., 1973, 1973 b), während eine solche Hemmung des Enzyms durch hohe Inhibitorkonzentrationen und eine Aktivierung durch niedrige Konzentrationen schon bei methylierten Histaminen (BARTH et al., 1973 a), H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten (TAYLOR & SNYDER 1972; BARTH et al., 1973, 1973 b) und S-Adenosyl-homocystein-analogen (BARTH et al., 1974) festgestellt werden konnte.

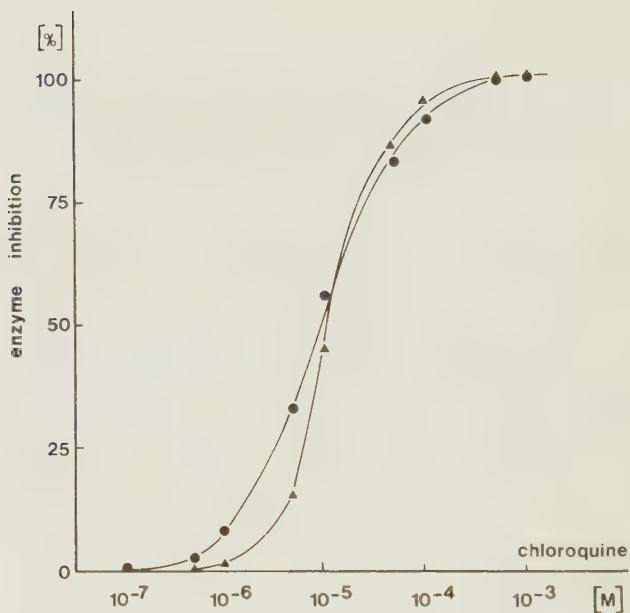


Abb. 4:

Hemmung des Rohhomogenates (Δ - Δ) und der teilgereinigten ($\bullet$ - $\bullet$) Histaminmethyltransferase aus der Antrumschleimhaut des Schweines durch Chlorochin.

Die Enzymaktivität in Abwesenheit des Inhibitors wurde gleich 100 % gesetzt und war 0,35 nmol 1-Methylhistaminbildung/ (min x mg Protein) im Rohhomogenat und 3,8 nmol/ (min x mg Protein) in der teilgereinigten Präparation. Mittelwerte aus drei Bestimmungen. Weitere Einzelheiten zur Zusammensetzung der Inkubationsgemische siehe 2.2.1.

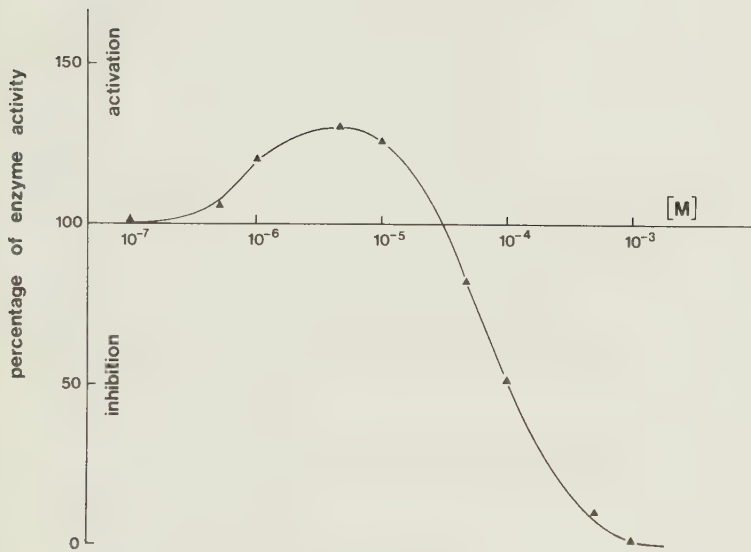


Abb. 5:

Hemmung und Aktivierung der Histaminmethyltransferase aus der Antrumschleimhaut des Menschen durch Chlorochin.

Enzymaktivitäten ohne Zugabe von Chlorochin gleich 100 %. Mittelwerte aus je zwei Bestimmungen von zwei verschiedenen Mägen.

Spezifische Aktivität ca. 90 pmol 1-Methylhistaminbildung/ (min x mg Protein). Weitere Einzelheiten zur Zusammensetzung der Inkubationsgemische siehe 2.2.1.

3.1.2. Hemmung und Aktivierung der Histaminmethyltransferase aus Magenschleimhaut durch Chlorpromazin

Da Phenothiazine, die alle mehr oder weniger als Antihistaminika (H_1 -Rezeptorantagonisten) wirken, ebenso eine Hemmung und eine Aktivierung der Histaminmethyltransferase bewirken (BARTH et al., 1973) wurde die Wirkung von Chlorpromazin auf verschiedene Enzympräparationen aus verschiedenen Geweben untersucht.

Sowohl das teilgereinigte Enzympräparat aus Schweineantrum mucosa als auch das entsprechende Rohhomogenat wurden durch Chlorpromazin in einer Konzentration bis ca. 1×10^{-4} M aktiviert, während höhere Konzentrationen eine Hemmung (ID_{50} -Wert $2,0 \times 10^{-4}$ M) der Enzymaktivität bewirkten. Beim Enzym aus Menschenmagen hingegen konnte im gesamten untersuchten Konzentrationsbereich (10^{-7} bis 10^{-3} M Chlorpromazin) nur eine starke Aktivierung (maximal 85 %) und keine Hemmung des Enzyms festgestellt werden (Abb. 6).

Somit ist die Art oder das Ausmaß der Hemmung bzw. Aktivierung der Histaminmethyltransferase weitgehend unabhängig vom Reinheitsgrad der Enzympräparation, wohl aber von der Enzymquelle (vgl. auch 3.1.1. und 3.1.3.). Dieser Befund stimmt mit der von AXELROD & VESELL (1970) beschriebenen Heterogenität von N- und O-Methyltransferasen überein.

3.1.3. Hemmung und Aktivierung der Histaminmethyltransferase aus Magenschleimhaut durch das Psychopharmakon EMD 16-923

Ebenso wie durch Chlorpromazin wird die Histaminmethyltransferase-Aktivität aus Schweine- und Menschenantrum mucosa durch niedrige Konzentrationen des Psychopharmakons EMD 16-923 gesteigert (Abb. 7). Eine Hemmung durch diesen Stoff findet sich erst bei Konzentrationen über $1,0 \times 10^{-3}$ M. Die ID_{50} -Werte für die verschiedenen gereinigten Enzyme aus der Schweineantrumschleimhaut liegen um $2,0 \times 10^{-3}$ M, derjenige für die Histaminmethyltransferase aus Menschenmagen bei $5,0 \times 10^{-3}$ M.

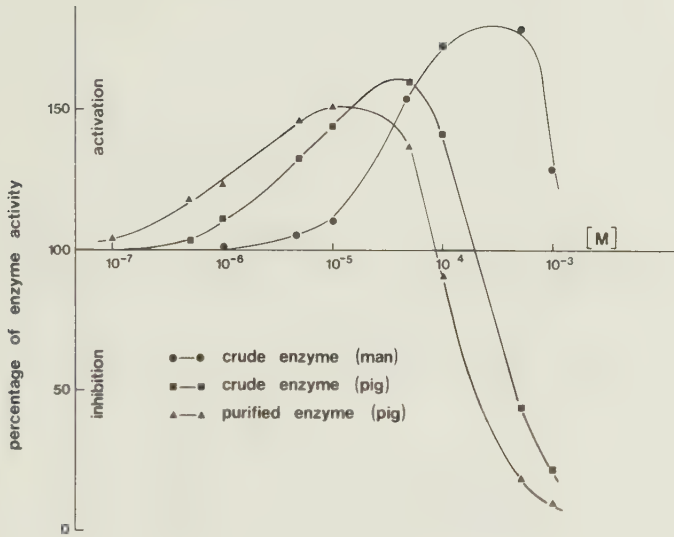


Abb. 6:

Hemmung und Aktivierung der Histaminmethyltransferase aus Antrumschleimhaut des Schweines und des Menschen durch Chlorpromazin.

Enzymaktivitäten ohne Zugabe von Chlorpromazin wurden gleich 100 % gesetzt und waren 0,5 nmol/ (min x mg Protein) beim Rohhomogenat aus Schweinemagen (■ - ■), 1,23 nmol/ (min x mg Protein) beim gereinigten Enzym aus Schweinemagen (▲ - ▲) und 34 pmol/ (min x mg Protein) beim Enzym aus Menschenmagen (● - ●). Mittelwerte aus je 3 - 6 Bestimmungen aus drei verschiedenen Gewebeproben. Weitere Einzelheiten zur Zusammensetzung der Inkubationsgemische siehe 2.2.1.

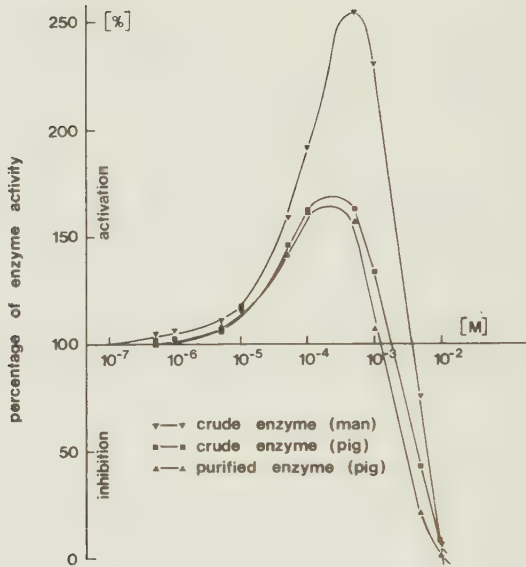


Abb. 7:

Hemmung und Aktivierung der Histaminmethyltransferase aus der Antrumschleimhaut des Schweines und des Menschen.

Die Enzymaktivität in Abwesenheit von EMD 16-923 wurde gleich 100 % gesetzt und war beim Rohenzym aus der Antrumschleimhaut des Schweines (■ - ■) 0,48 nmol 1-Methylhistaminbildung/ (min x mg Protein). Beim gereinigten Enzym (▲ - ▲) aus Schweinemagen 1,26 nmol 1-Methylhistaminbildung/ (min x mg Protein) und beim Enzym aus der Pylorus-Schleimhaut des Menschen (▼ - ▼) 90 pmol 1-Methylhistaminbildung/ (min x mg Protein). Mittelwerte aus je zwei Bestimmungen aus zwei verschiedenen Gewebeproben. Weitere Einzelheiten zur Zusammensetzung der Inkubationsgemische siehe 2.2.1.

Die Steigerung der Enzymaktivität durch EMD 16-923 war für die Enzympräparate aus Schweineantrum mucosa ungefähr gleich und erreichte bei $2,0 \times 10^{-4}$ M Konzentration ca. 60 bis 70 % Steigerung.

Die höchste bisher bekannte Aktivierung der Histaminmethyltransferase-Aktivität wurde mit dem Antihistaminikum Piprinhydrinat erreicht (BARTH et al., 1973) und betrug 180 %, während die Aktivierung durch alle anderen die Enzymaktivität steigernden Stoffe meist zwischen 30 und 70 % lag. In der Steigerung der Histaminmethyltransferase-Aktivität aus Schweineantrum mucosa durch EMD 16-923 liegt ein zweiter Fall einer so ausgeprägten Enzymaktivitätssteigerung vor. Damit ist die Enzymaktivität in der Menschenmagenc mucosa auch durch EMD 16-923 am besten aktivierbar (vgl. auch 3.1.1. und 3.1.2.).

3.1.4. Hemmung und Aktivierung der Histaminmethyltransferase aus verschiedenen Arealen der Schweinemagenc mucosa durch Chlorpromazin und EMD 16-923

Die in den vorstehenden Kapiteln beschriebene Hemmung und Aktivierung der Histaminmethyltransferase aus Schweine- und Menschenmagenc mucosa durch Chlorpromazin und EMD 16-923 wurden mit Schleimhautpräparaten aus dem Antrumbereich oder von der Corpus/Antrumgrenze durchgeführt, da (1) in diesen Arealen die höchste spezifische Aktivität zu finden ist (BARTH, 1974 a), (2) infolgedessen aus diesem Schleimhautabschnitt das Enzym bisher am höchsten angereichert und am besten charakterisiert wurde (BARTH et al., 1975 a) und (3) aus Operationsmaterial diese Teile des Magens am leichtesten zu erhalten waren.

Da aber im Antrum die Parietalzell dichte nur sehr gering ist, andererseits aber im Folgenden der Einfluß von Histaminmethyltransferase-Hemmstoffen auf die Magensaftsekretion gezeigt

werden sollte, war es notwendig zu untersuchen, ob diese Stoffe die Aktivität von Histaminmethyltransferase-Präparationen aus allen Teilen des Magens gleich beeinflussen.

Die Rohpräparate (s. 2.1.2.) von Histaminmethyltransferase aus verschiedenen Arealen des Schweinemagens werden sowohl qualitativ (Hemmung und Steigerung der Aktivität) als auch quantitativ in gleicher Weise durch die Anwesenheit von Chlorpromazin und EMD 16-923 beeinflusst (Tab. 2). Somit gelten die für das Enzym aus Antrumschleimhaut getroffenen Aussagen auch für die Histaminmethyltransferase-Präparationen aus den säurebildenden Arealen des Magens.

3.2. Einfluß von Antimalariamitteln und Psychopharmaka auf die maximal stimulierte Magensaftsekretion des Hundes und des Menschen

3.2.1. Antimalariamittel

3.2.1.1. Potenzierung der carbacholstimulierten Magensaftsekretion des Hundes durch den Histaminmethyltransferase-Hemmstoff Amodiachin

Bei den 5 Hunden, bei denen Sekretionsstudien mit einer maximalen Stimulierung von 3,5 mg/kg Carbachol mit einer ausgezeichneten Reproduzierbarkeit (s. Abb. 3) durchgeführt wurden, betrug die Gesamtmagensaftsekretion $14,0 \pm 7,9$ ml und $1,31 \pm 0,86$ meq ($\bar{x} \pm S.D.$).

Die Gesamtmagensaftsekretion wurde durch steigende Dosen Amodiachin vermehrt (Abb. 8), das Sekretvolumen um maximal 23 %, die Säuremenge um 34 % bei einer optimalen Dosis von 2 mg/kg Amodiachin.

Zugesetzte Substanz	Magen-areal	Konzentration der zugesetzten Substanz [M]								
		1×10^{-2}	5×10^{-3}	1×10^{-3}	5×10^{-4}	1×10^{-4}	5×10^{-5}	1×10^{-5}	5×10^{-6}	1×10^{-6}
Chlorpromazin	Fundus	0	2	34	58	145	162	122	113	102
	Corpus	1	4	28	52	144	160	118	110	100
	Antrum	0	3	30	52	133	148	125	119	103
EMD 16-923	Fundus	7	43	140	166	150	136	107	102	-
	Corpus	7	41	157	174	157	137	107	100	-
	Antrum	8	46	142	169	159	140	114	101	-

Tabelle 2:

Hemmung und Aktivierung der Histaminmethyltransferase (Rohhomogenate) aus verschiedenen Arealen der Schweinemagenmucosa durch Chlorpromazin und EMD 16-923.

Enzymaktivität ohne die Zugabe von Chlorpromazin oder EMD 16-923 gleich 100 %. Die spezifische Aktivität für Fundus-, Corpus-, Antrumschleimhaut waren 267,90 und 265 pmol/ (min x mg Protein).

Mittelwerte aus 2 Bestimmungen.

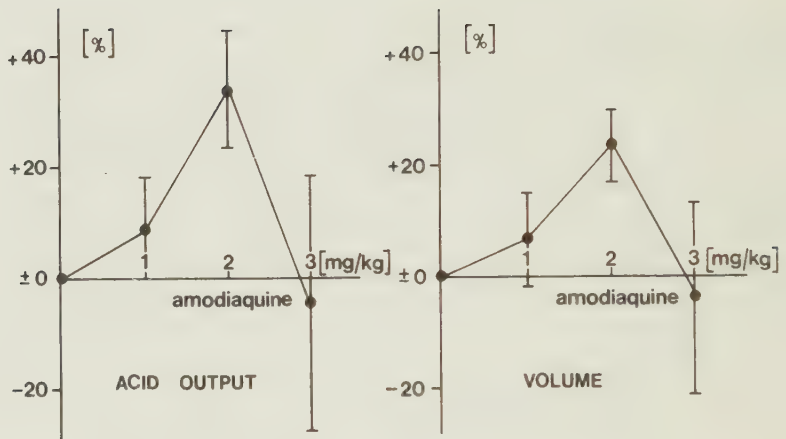


Abb. 8:

Steigerung bzw. "Potenzierung" der durch Carbachol grundstimulierten Sekretion in der Heidenhaintasche des Hundes durch Amodiachin.

Durchschnittswerte $\pm$ S.E.M. von 4-15 Tests pro Amodiachindosis. Die Dosis von Carbachol betrug $3,5 \mu\text{g/kg}$ i.m.. Die angegebenen Werte stellen die Gesamtsekretion der Pouch pro Sekretionsperiode dar. "Null" bedeutet die mit Carbachol maximal stimulierte Sekretion ohne zusätzliche Injektion von Amodiachin ($14,0 \pm 7,9$ ml und $1,31 \pm 0,86$ meq/Sekretionsperiode).

Weitere Angaben siehe unter Material und Methoden.

Bei 1 mg/kg Amodiachin war meist eine leichte, in einzelnen Fällen aber auch keine Steigerung der Magensaftsekretion festzustellen, während bei 3 mg/kg eine Wirkungsumkehr und bei 2 Tieren bereits eine Hemmung der Magensaftsekretion um ca. 30 % auftrat, was eventuell auf toxische Wirkungen von Amodiachin zurückzuführen sein dürfte. Somit war der Bereich zwischen Unwirksamkeit, Potenzierung und Hemmung der Magensaftsekretion durch Amodiachin sehr schmal. Damit unterschieden sich diese Versuche mit maximaler vagaler Säurestimulierung sehr deutlich von den Potenzierungsversuchen, wo Histamin oder Pentagastrin das Grundstimulans waren, denn hier fand man über einen Dosisbereich von 0,5 - 3,0 mg/kg Amodiachin immer eine Steigerung der Sekretion (TROIDL et al., 1973; BARTH et al., 1975).

Die Gipfelsekretion nach Carbacholinjektion wurde durch Amodiachin nicht mehr und nicht weniger erhöht als die Gesamtsekretion. In insgesamt 9 Versuchen betrug die Steigerung der Gipfelsekretion durch 2 mg/kg Amodiachin beim Volumen $18,1 \pm 14,3 \%$, bei der Säure $33,3 \pm 15,9 \%$, die Steigerung der Gesamtsekretion $20,8 \pm 11,7 \%$ und $32,8 \pm 10,3 \%$. Dieser Befund spricht dafür, daß die carbacholstimulierte Sekretion durch Amodiachin zwar gesteigert, aber nicht verlängert wird. In der Tat dauert die Gesamtsekretion nach Carbachol + Amodiachin nicht länger als 120 bis 150 min, was auch für Carbachol alleine gemessen wurde.

An 4 Hunden in 18 Experimenten wurden bei alleiniger Applikation verschiedener Dosen Amodiachin (0,5 bis 5,0 mg/kg) keine Magensaftsekretion aus der Pouch erzielt. Bei den selben Tieren ergab aber die i.m.-Applikation von 2,5 bis 5,0 mg/kg Carbachol und 0,5 bis 1,0 mg/kg Prostigmin eine beträchtliche, dosisabhängige, submaximale bis maximale Magensaftsekretion. Carbachol stimulierte um 35 % stärker als Prostigmin, mit dem bei 0,5 mg/kg $9,0 \pm 3,5$ ml und $1,1 \pm 0,3$ meq und bei 1,0 mg/kg $17,5 \pm 4,5$ ml und $1,9 \pm 0,5$ meq an Gesamtmagensaftsekretion erreicht wurden. Diese Befunde sprechen gegen die Wirkung von Amodiachin als ein direktes oder indirektes Parasympatikomimetikum.

3.2.1.2. Wirkung von Chlorochin auf die pentagastrinstimulierte Magensaftsekretion des Menschen

Da Amodiachin derzeit in der Humanmedizin nicht als Therapeutikum verwendet wird, andererseits aber das Antimalariamittel Chlorochin ebenfalls zu den stärksten Hemmstoffen der Histaminmethyltransferase aus Ratteniere (COHN 1965) und aus verschiedenen Magengeweben gehört (diese Arbeit, s. 3.1.1.), wählten wir diese Substanz, um die beim Hund schon gezeigte Potenzierung der histamin- (BARTH et al., 1975) und pentagastrin- (TROIDL et al., 1973) stimulierten Magensäuresekretion auch beim Menschen zu untersuchen.

Bei 7 freiwilligen Probanden konnte in einer Serie von je 3 Testen mit maximaler Pentagastrinstimulierung im jeweils 2. Test durch Chlorochin keine signifikante Vermehrung der Säuremenge weder in der Gipfel- noch in der Gesamtsekretion erzielt werden (Tab. 3). Wurden die Mittelwerte aus Test 1 und Test 3 im t-Test für gepaarte Daten mit Test 2 verglichen, so war allerdings im Säurevolumen eine Steigerung um 6,2 % mit einem $p < 0,05$ zu beobachten. Somit läßt sich die beim Hund beobachtete Potenzierung der durch Pentagastrin maximal stimulierten Magensaftsekretion durch 2 mg/kg Amodiachin beim Menschen durch i.m.-Verabreichung von ca. 3,3 mg/kg Chlorochin nicht erreichen.

3.2.2. Psychopharmaka

3.2.2.1. Wirkung von Chlorpromazin auf die pentagastrinstimulierte Magensaftsekretion des Menschen

Die starke Hemmung und Aktivierung der Histaminmethyltransferase aus verschiedenen Magenarealen des Menschen durch Antihistaminika (TAYLOR & SNYDER, 1972; BARTH et al., 1973) und deren unterschiedliche, teils hemmende, teils stimulierende Wirkung auf die Magensäuresekretion (IVY & BACHRACH, 1966; KONTUREK & RADETZKI, 1964)

Test	Säurevolumen [ml]	Säuremenge [meq/h]
1. Pentagastrin	203 ± 61	23,1 ± 7,5
2. Pentagastrin + Chlorochin	223 ± 60*	26,5 ± 9,9**
3. Pentagastrin	219 ± 63	24,7 ± 7,9
Mittelwert aus 1. Test und 3. Test	210 ± 61*	23,9 ± 7,5**

Tabelle 3:

Wirkung des Antimalariamittels Chlorochin (Resochin^R) auf die
pentagastrinstimulierte Magensaftsekretion des Menschen

Mittelwerte ± S.D.; n = 7 in allen Fällen. Dosis von Pentagastrin: 6 µg/kg i.m.; Dosis von Chlorochin: 250 mg/Proband i.m.. Wurden die Mittelwerte aus Test 1 und Test 3 im t-Test für gepaarte Daten mit den Werten aus Test 2 verglichen, so war eine signifikante Steigerung im Säurevolumen (*) ($p < 0,05$) zu beobachten. Die Steigerung in der Säuremenge (**) mit $p < 0,1$ gibt einen Hinweis, daß auch der Säureausstoß möglicherweise signifikant erhöht wird. Maximal beobachtete Steigerung im Volumen + 17 %, in der Säuremenge + 27 %.

ließen die Untersuchung des Einflusses dieser Substanzgruppe auf die schon maximal durch Pentagastrin vorstimulierte Magensaftsekretion beim Menschen als besonders interessant erscheinen.

Als der am längsten bekannte und am besten untersuchte Hemmstoff der Histaminmethyltransferase aus dieser Substanzgruppe wurde Chlorpromazin gewählt und mit diesem die Wirkung auf die durch Pentagastrin maximal stimulierte Magensaftsekretion des Menschen mit 2 verschiedenen Dosen an 8 (niedrige Konzentration) bzw. 4 (höhere Konzentration) freiwilligen Probanden bestimmt. Chlorpromazin in einer Dosis von 0,2 mg/kg hatte keinen Einfluß auf die durch 6 µg/kg pentagastrinstimulierte Magensaftsekretion des Menschen. Eine Dosis von 1,0 mg/kg konnte allerdings sowohl die Gipfel- als auch die Gesamtsekretion im Volumen (-46,4 %) wie auch im Säureausstoß (-33,3 %) signifikant ($p < 0,05$ im t-Test für gepaarte Daten) vermindern (Tab. 4). Diese Abnahme der Sekretion könnte auf eine Erhöhung der Histaminmethyltransferase-Aktivität durch Chlorpromazin (s.3.1.2.) und damit auf eine mengenmäßige oder zeitliche Abnahme der lokal wirksamen Histaminmenge zurückzuführen sein. Dies wäre der erste Falle einer Beeinflussung der Histaminmethyltransferase-Aktivität, die nicht eine Steigerung, sondern eine Hemmung der Magensaftsekretion bewirkte. Die Erklärung der Abnahme der Sekretion wäre in diesem Fall verschieden von derjenigen, die durch erhöhte Dosen der Antimalariamittel beim Hund beobachtet wurde (TROIDL et al., 1973; BARTH et al., 1975; diese Arbeit). Niedrige Dosen dieser Substanzen steigerten, hohe hemmten die Magensaftsekretion, was als toxischer Effekt erklärt werden mußte, während niedrige Dosen von Chlorpromazin die Magensaftsekretion nicht beeinflussten.

3.2.2.2. Wirkung von EMD 16-923 auf die pentagastrinstimulierte Magensaftsekretion des Menschen

EMD 16-923 vermehrte in einer Dosis von 0,5 mg/Proband die Magensäuresekretion des Menschen um 13,1 % ($p < 0,025$), während es auf

Dosis von Chlorpromazin [mg/kg]			n	Test 1 Penta- gastrin	Test 2 Penta- gastrin + Chlorpromazin	Test 3 Penta- gastrin	Mittelwert aus Test 1 und Test 3
Säure- volumen [ml]	0,2		8	219+35	186 + 61	193+50	206 + 33
	1,0		4	190+51	104 ± 13*	198+68	194 ± 51*
Säure- menge [meq/h]	0,2		8	23,9+5,9	23,8 ± 9,0	20,2+5,4	22,1 ± 3,8
	1,0		4	22,8+4,1	15,4 ± 1,0**	23,3+6,1	23,1 ± 4,1**

Tabelle 4:

Wirkung von Chlorpromazin (Megaphen^R) auf die pentagastrinstimulierte Magensaftsekretion des Menschen

Mittelwerte ± S.D.; Dosis von Pentagastrin 6 µg/kg i.m.. Wurden die Mittelwerte aus Test 1 und Test 3 im t-Test für gepaarte Daten mit den Werten aus Test 2 verglichen, so war bei einer Dosis von 1,0 mg/kg Chlorpromazin sowohl in Säuremenge (**) als auch in Säurevolumen (*) eine signifikante Abnahme ($p < 0,05$) festzustellen. Maximal beobachtete Hemmung in der Säuremenge - 50 %, im Volumen - 55 %.

das Säurevolumen keinen Einfluß hatte (Tab. 5). Ebenso konnte mit 0,1 mg/Proband keine signifikante Beeinflussung der Sekretion beobachtet werden; in einer Dosis von 1,0 mg/Proband scheint es die Magensaftsekretion allerdings im Säureausstoß um 10,7 %, im Volumen sogar um 19,5 % zu verringern (Tab. 5). Auf Grund der niedrigen Probandenzahl (n = 3) ließ sich diese Abnahme allerdings statistisch nicht sichern.

Wie auch aus Tabelle 3 und 4 ist aus Tabelle 5 die ausgezeichnete Reproduzierbarkeit des Testsystems am Menschen aus den Vergleichstesten (Test 1 und Test 3) zu ersehen. Vor und nach dem Test mit EMD 16-923 wurden praktisch dieselben Resultate erzielt. Ebenso waren bei einer Dosis von 0,1 mg/Proband die 3 Testserien miteinander identisch.

3.2.3. Vergleich der Auswertungsarten zur Feststellung einer Potenzierung der pentagastrinstimulierten Magensaftsekretion durch ein weiteres Pharmakon

Da bei den unter 3.2.1.2. bis 3.2.2.2. beschriebenen Versuchen zu einer Prüfung der Potenzierung der durch 6 µg/kg Pentagastrin schon maximal stimulierten Magensaftsekretion am Menschen von einer Normalverteilung des Säureausstoßes beim untersuchten Probandenkollektiv ausgegangen werden konnte, war es möglich, die Wertegruppen als Mittelwerte mit Standardabweichung anzugeben und die prozentuale Zu-/Abnahme dieser Mittelwerte als mittlere Zu-/Abnahme der Einzelwerte zu betrachten (Auswertungsmodus 2).

Aus den unter 2.2.5. genannten Gründen wurde die Wirkung von Amodiachin auf die Magensaftsekretion des Hundes als prozentuale Veränderung gegenüber dem Mittelwert aus dem vorhergehenden und nachfolgenden Test ohne Amodiachin bestimmt (Auswertungsmodus 1).

Wertet man die am Menschen bestimmten Einzelresultate sowohl nach Modus 2 (s. 3.2.1.2. bis 3.2.2.2.) als auch nach Modus 1 aus, so erhält man die

	Dosis von EMD 16-923 mg/Proband	n	Test 1 Penta- gastrin	Test 2 Penta- gastrin + EMD 16-923	Test 3 Penta- gastrin	Mittelwerte aus Test 1 und Test 3
Säure- volumen [ml]	0,1 0,5 1,0	4 11 3	323 ± 74 316 ± 111 255 ± 78	288 ± 93 324 ± 101 206 ± 29	301 ± 81 332 ± 126 257 ± 22	312 ± 77 324 ± 115 256 ± 49
Säure- menge [meq/h]	0,1 0,5 1,0	4 11 3	34,7 ± 7,6 36,9 ± 14,8 34,6 ± 9,8	34,5 ± 13,0 42,2 ± 15,6* 30,0 ± 2,0	33,5 ± 11,9 37,7 ± 15,6 32,6 ± 4,8	34,1 ± 9,5 37,3 ± 15,1* 33,6 ± 6,6

Tabelle 5:

Wirkung von EMD 16-923 auf die pentagastrinstimulierte Magensaft-
sekretion des Menschen

Mittelwerte ± S.D.; Dosis von Pentagastrin 6 µg/kg i.m.. Wurden die Mittelwerte von Test 1 und Test 3 im t-Test für gepaarte Daten mit den Werten aus Test 2 verglichen, so war der Unterschied für die Dosis 0,5 mg (*) signifikant ($p < 0,025$). Maximal beobachtete Steigerung + 57 % .

in Tabelle 6 aufgeführten Werte. Sowohl die Wertepaare für den Säureausstoß als auch die für das Volumen zeigen einen Korrelationskoeffizienten von 0,99. Für die Regressionsgeraden gelten entsprechend die Gleichungen $y = 1,07 x - 0,1$ und $y = 0,99 x - 1,0$. Diese ausgezeichnete Übereinstimmung bei den Resultaten am Menschen gibt die Sicherheit, daß auch bei den prozentualen Berechnungen am Hund (Modus 1) Ergebnisse mit hoher Richtigkeit erhalten wurden.

Untersuchtes Pharmakon	Konzentration	Art der Auswertung	
		Modus 1	Modus 2
		Säureausstoß	Volumen
Chlorochin	250 mg/Proband	$+9,7 \pm 11,4$	$+6,7 \pm 7,1$
Chlorpromazin	0,2 mg/kg	$+5,1 \pm 26,5$	$-11,1 \pm 21,8$
Chlorpromazin	0,0 mg/kg	$-31,5 \pm 13,8$	$-44,5 \pm 11,2$
EMD 16-923	0,1 mg/Proband	$-1,1 \pm 18,4$	$-9,0 \pm 15,6$
EMD 16-923	0,5 mg/Proband	$+16,5 \pm 20,0$	$+5,0 \pm 26,5$
EMD 16-923	1,0 mg/Proband	$-8,9 \pm 14,5$	$-19,1 \pm 4,1$
		Säureausstoß	Volumen
		$+10,9$	$+6,2$
		$+7,8$	$-9,7$
		$-33,3$	$-46,4$
		$+1,2$	$-7,7$
		$+13,1$	$+0,0$
		$-10,7$	$-19,5$

Tabelle 6:

Prozentuale Änderung der durch Pentagastrin maximal stimulierten Magensaftsekretion des Menschen durch verschiedene Pharmaka

- Modus 1: Mittlere prozentuale Zunahme der Sekretion, ermittelt aus den Einzelwerten ($\bar{x} \pm S.D.$)
- Modus 2: Prozentuale Zunahme der Mittelwerte von Test 2 gegen die Werte, die aus den Mittelwerten von Test 1 und Test 3 gemittelt wurden (siehe 3.2.1.2. bis 3.2.2.2.).

Der Korrelationskoeffizient war für Säureausstoß und Volumen in allen Fällen $r = 0,99$. Die entsprechenden Geraden wurden durch die Gleichungen $y = 1,07x - 0,1$ und $y = 0,99x - 1,0$ beschrieben.

Weitere Erklärungen siehe Text (3.2.3.).

4. Diskussion

4.1. In-vitro-Wirkung von Chlorochin, Chlorpromazin und EMD 16-923 auf die Histaminmethyltransferase-Aktivität aus Magenmucosa

Neben vielen anderen Wirkungen wie der Bindung von Melanin und Nukleinsäuren, Hemmung verschiedener Immunmechanismen, Stabilisierung von lysosomalen Membranen, Antihistaminwirkung auf den H_1 -Rezeptor und entzündungshemmende Wirkungen (SAMS, 1967), wird von den Antimalariamitteln vom Typ des 4-Aminochinolins berichtet, daß sie starke in-vitro-Inhibitoren der Histaminmethyltransferase (COHN, 1965) seien. Die ID_{50} -Werte waren um 1-3 Größenordnungen kleiner als die anderer Inhibitoren wie z.B. Chlorpromazin und Bromlysergsäurediäthylamid (BROWN et al., 1959), Kupferionen (GUSTAFSSON & FORSHELL, 1964; LINDAHL, 1960), Antihistaminika vom H_1 -Rezeptor-Typ (NETTER & BODENSCHATZ, 1967; COHN & WYNN, 1968; TAYLOR & SNYDER, 1972; BARTH et al., 1973), H_2 -Rezeptor-Antagonisten (BARTH et al., 1973, 1973 b), S-Adenosyl-L-homocystein-Analogen (BARTH et al., 1974), Histaminanalogen (BARTH 1974 a) und einige methylierte Histamine (BARTH et al., 1973 a).

Deshalb untersuchten wir als erstes die Wirkung von Chlorochin auf die Histaminmethyltransferase und fanden eine starke in-vitro-Hemmung dieses Enzyms aus Mensch- und Schweinemagenmucosa.

Während Chlorochin unabhängig von der im Inkubationsansatz verwendeten Histaminkonzentration bisher ausschließlich als Hemmstoff der Histaminmethyltransferase beschrieben wurde (COHN 1965; TAYLOR & SNYDER 1972), stellte die Aktivierung der Histaminmethyltransferase aus Magenschleimhautgewebe des Menschen durch dieses Antimalariamittel eine Besonderheit dar. Somit dürften auch in der Magenschleimhaut Isoenzyme der Histaminmethyltransferase vorkommen, die bisher nur in der Leber von Mensch und Hund beschrieben wurden (AXELROD & VESELL, 1970).

Chlorpromazin, der am meisten und am längsten angewandte Hemmstoff der Histaminmethyltransferase (COHN 1965; NETTER & BODENSCHATZ 1967)

zeigte das schon von TAYLOR et al., (1972) und BARTH et al., (1973) beschriebene Verhalten, und EMD 16-923, das die Enzymaktivität ebenso hemmen und aktivieren konnte, verhielt sich wie alle anderen auf ihre Wirkung auf die Histaminmethyltransferase schon untersuchten Psychopharmaka (BARTH et al., 1973). Die zu beobachtende Aktivierung des Enzyms durch Hemmstoffe in niedrigen Konzentrationen ist auch hier auf eine Aufhebung einer teilweisen Substrathemmung durch das Akzeptorsubstrat Histamin durch diese Stoffe zurückzuführen (vgl. TAYLOR & SNYDER, 1972; BARTH et al., 1973 a, 1973 b). Die Wirkung der 3 untersuchten Substanzen war jeweils sowohl auf das gereinigte wie auch auf das Rohenzym aus Schweineantrum mucosa gleich. Somit ist der Grad der Hemmung oder Aktivierung der Histaminmethyltransferase unabhängig von deren Reinheitsstufe, wohl aber abhängig von der Enzymquelle (vgl. BARTH, 1974 a).

4.2. Mögliche Erklärung der Potenzierung der carbachol- und pentagastrinstimulierten Magensaftsekretion durch Antimalariamittel

4.2.1. Potenzierung der carbacholstimulierten Magensaftsekretion des Hundes durch Amodiachin

In vivo wurden bisher Untersuchungen über die Hemmung der Histaminmethyltransferase durch das Antimalariamittel Amodiachin bei Ratten durchgeführt, indem die tägliche Histaminausscheidung im Urin gemessen wurde (COHN 1966; KIM & COHN, 1966). Die Zunahme der Histaminausscheidung, die beobachtet wurde, mußte primär als Hemmung der renalen Histaminmethyltransferase interpretiert werden, da hohe Aktivitäten dieses Enzyms in der Rattenniere gefunden wurden. Diese Ergebnisse betonten, daß Antimalariamittel wie Amodiachin und Chlorochin wirklich fähig waren, die Histaminmethyltransferase in vivo zu hemmen. Deshalb könnte die Steigerung der carbacholstimulierten Magensekretion bei Hunden durch Amodiachin auch als eine Hemmung der hohen Aktivitäten dieses Enzyms (LORENZ et al., 1970 a) in der Fundus- und Corpusschleimhaut erklärt werden, zumal eine Vermehrung der durch Pentagastrin und der durch Histamin stimulierten Magensaftsekretion durch Amodiachin über einen solchen Mechanismus

schon gezeigt werden konnte (TROIDL et al., 1973; BARTH et al., 1975).

Eine Voraussetzung für diese Hypothese wäre die Existenz von pharmakologisch oder wenigstens physiologisch wirksamem Histamin in der unmittelbaren Nachbarschaft der Parietalzellen zum Zeitpunkt, zu dem Carbachol die Magensekretion stimuliert. Das Vorkommen großer Mengen Histamin im Magen, welches bei Mensch und Hund vorwiegend in Mastzellen gespeichert wird (AURES et al., 1968; LORENZ et al., 1969 a, 1969 b; HÄKANSON et al., 1970), kann nicht als ein Argument zugunsten der Möglichkeit aufgefaßt werden, daß freies Histamin für die säurebildenden Zellen zugänglich sein könnte.

Da aber bei Mensch und Hund einerseits eine Freisetzung von Histamin durch Parasympathicomimetika und stabile Cholinester nicht bekannt, andererseits die antrale Gastrinfreisetzung durch diese Stoffe nur sehr gering ist, dürfte die in ihrem Ausmaß durch 2 mg/kg wesentlich kleinere Potenzierbarkeit der carbachol-stimulierten Magensaftsekretion (maximal 34 % im Säureausstoß und 23 % im Volumen) im Vergleich zur histamin- (80 % Säure, 37 % Volumen) und pentagastrinstimulierten Sekretion (62 % Säure, 54 % Volumen) nicht auf einer Freisetzung dieser Stoffe, sondern wahrscheinlich auf einer Sensibilisierung des Histamin- und Gastrinrezeptors durch den Acetylcholinrezeptor, ein von GROSSMAN vorgeschlagener Mechanismus (GROSSMAN & KONTUREK 1973), begründet sein. Damit zeigt das Konzept, nach dem die carbacholstimulierte Magensaftsekretion grundsätzlich über einen anderen Mechanismus als die histamin- und pentagastrinstimulierte zu erklären ist und das durch die Befunde von BLACK et al. (1972, 1973) auf Grund von Untersuchungen mit H_2 -Rezeptor-Antagonisten gefordert wurde, erneut seine Gültigkeit.

Während unserer Arbeit publizierten auch HIRSCHOWITZ & HUTCHINSON (1973) eine um 32 % gesteigerte Säuresekretion des Hundes bei Tieren mit einer Gesamtmagenfistel, wobei die durch Bethanechol

stimulierte Magensaftsekretion durch Infusion von Histamin gesteigert wurde. Diese Steigerbarkeit der durch einen stabilen Cholinester hervorgerufenen Säuresekretion durch exogenes Histamin stellt einen weiteren Hinweis dar, daß die Potenzierung der carbacholstimulierten Magensäuresekretion durch Amodiafin auf eine Vermehrung der am Rezeptor wirksamen Histaminmenge zurückzuführen ist.

Allerdings sind Freisetzung von Histamin und Sensibilisierung von Rezeptoren wahrscheinlich nicht die einzigen Mechanismen, die eine Potenzierung der Magensaftsekretion erklären können, da nahezu alle natürlicherweise vorkommenden oder synthetischen sekretionsstimulierenden Mittel, die die Magensekretion anregen, sich gegenseitig verstärken (ROTH & IVY, 1944; PAYNE & KAY, 1961; PASSARO et al., 1973; GILLESPIE & GROSSMAN, 1964; OLBE, 1966; KONTUREK & OLEKSY, 1967; CHECKETTS et al., 1968; JOHNSON & GROSSMAN, 1969 a; COOKE, 1969, 1970; BROOKS & GROSSMAN, 1970; VARRO et al., 1971; COHEN et al., 1971; DINBAR & GROSSMAN, 1972). Dieselben Ergebnisse wurden erzielt, als verschiedene endogene Stimulationsmechanismen der Magensekretion untereinander oder mit exogenen natürlichen Mitteln kombiniert wurden (GREGORY, 1958; GROSSMAN, 1961; QUINTANA et al., 1965; OLBE, 1966; JORDAN, 1967; BROOKS & GROSSMAN, 1970; COOKE, 1970; CURT et al., 1971).

Andere Untersuchungen über die in vivo-Hemmung der Histaminmethyltransferase aus Magengewebe durch andere Stoffe als durch Antimalariamittel wurden an Ratten von AMURE & GINSBURG durchgeführt (1964), wobei Chlorpromazin und Bromlysergsäurediäthylamid als Enzymhemmstoffe benutzt wurden, und von HAVERBACK et al. (1965), die 5-Hydroxytryptamin und 1-Methylhistamin an Hunden mit einer Fistel des Gesamtmagens anwendeten. Beide Gruppen beschrieben eine Vermehrung sowohl der histamin- als auch der gastrinstimulierten Magensäuresekretion durch diese Stoffe. Allerdings ist in der Magenschleimhaut von Ratten keine Histaminmethyltransferase gefunden worden (BROWN et al., 1959; KIM et al., 1969). HAVERBACK et al. (1965) benutzten sehr geringe Dosen der applizierten Pharmaka (0,5 bis 1,0 $\mu\text{g/kg/min}$), die weit unter den ID_{50} -Werten für eine

Hemmung der Histaminmethyltransferase in-vitro lagen (BROWN et al., 1959; BARTH et al., 1973). So ist es bis jetzt nicht klar, durch welche Mechanismen die oben erwähnten Stoffe die Magensaftsekretion bei Ratte und Hund verstärkten.

Die Frage, ob die Vermehrung der durch Carbachol und Pentagastrin stimulierten Magensaftsekretion durch Antimalariamittel das Ergebnis einer lokalen Hemmung der Histaminmethyltransferase oder einer generellen Verlangsamung in der Histaminaktivierung war, kann teilweise durch die Bestimmung der Eliminationsrate von exogen appliziertem Histamin aus dem Plasma des Hundes nach der Injektion von Amodiachin beantwortet werden. Wendet man diese Substanz in einer Dosis von 2,5 - 5,0 mg/kg an, so fand man keine Verzögerung der Histaminelimination aus dem Plasma des Hundes (LORENZ et al., 1974). Da Amodiachin auch keine Histaminfreisetzung zeigte (LORENZ et al., 1974), scheint es die Magensaftsekretion nur durch Hemmung der Histaminmethyltransferase im glandulären Teil der Hundemagencmucosa zu vermehren, nicht dagegen durch eine Beeinflussung der Histaminkonzentration im systemischen Kreislauf.

4.2.2. Potenzierung der pentagastrinstimulierten Magensaftsekretion des Menschen durch Chlorochin

Die Steigerung der durch 6 µg/kg Pentagastrin maximal gesteigerten Magensaftsekretion des Hundes durch Amodiachin wurde bereits gezeigt und der Mechanismus dieser Steigerung als eine Hemmung der Histaminmethyltransferase der Magenschleimhaut diskutiert (TROIDL et al., 1972, 1973). Bei 7 Probanden konnte die leichte Steigerung der pentagastrinstimulierten Magensaftsekretion durch Chlorochin (250 mg/Proband $\hat{=}$ 3,3 mg/kg) statistisch nicht gesichert werden.

Diese fehlende Potenzierung der menschlichen Magensaftsekretion könnte verschiedene Ursachen haben:

- (1) Während Antimalariamittel die Histaminmethyltransferase aus

Hundemagenmucosa nur hemmen (vgl. Abb. 1), wird das Enzym aus Menschenmagen konzentrationsabhängig gehemmt oder aktiviert.

- (2) In-vitro-Versuche zeigen, daß für die Hemmung des Enzyms aus Menschenmagen der ID_{50} -Wert für Chlorochin doppelt so groß ist wie für Amodiachin.

Dies zeigt erneut, daß zur Interpretation unterschiedlicher Ergebnisse bei verschiedenen Spezies die entsprechenden in-vitro-Untersuchungen durchaus eine Erklärung geben können.

4.2.3. Andere mögliche Mechanismen der Wirkung der Antimalariamittel

Neben den oben diskutierten Mechanismen für die Wirkung von Amodiachin und Chlorochin auf die Magensekretion müssen noch andere Erklärungen als nur eine Hemmung der Magen-Histaminmethyltransferase diskutiert werden. Da von Chlorochin berichtet wurde, es habe eine eserinähnliche Wirkung auf den arteriellen Blutdruck (GARCIA et al., 1971) und da Amodiachin in einer Dosis von 5 mg/kg den Blutdruck des Hundes zu senken vermochte (TROIDL et al., 1973), mußte die Möglichkeit ausgeschlossen werden, daß diese Antimalariamittel sowohl die carbachol- als auch die pentagastrinstimulierte Magensekretion durch eine (vielleicht sogar unterschwellige) parasymphathikomimetische Wirkung steigerten. Im Gegensatz zu Prostigmin und Carbachol konnten bei Amodiachin jedoch mit allen (und sogar sehr hohen) Dosen weder eine Magensekretion, noch eine Speichelsekretion, noch eine Steigerung der durch Acetylcholin induzierten Salivation (TROIDL et al., 1973) beobachtet werden. Diese Untersuchungsergebnisse weisen darauf hin, daß die synergistischen Wirkungen von Acetylcholin und Amodiachin auf den Blutdruck bei Hunden spezifisch für dieses Versuchsbeispiel sind.

4.3. Mögliche Erklärung der Wirkung von Chlorpromazin und EMD 16-923 auf die pentagastrinstimulierte Magensaftsekretion des Menschen

4.3.1. Hemmung der Magensaftsekretion durch Chlorpromazin

Mit wenigen Ausnahmen berichten alle Autoren, welche die Wirkung von zahllosen Verbindungen, die als Antihistaminika oder Histaminantagonisten gelten, daß diese Verbindungen, während sie den größten Teil der physiologischen Effekte des Histamins "blocken", nicht die Magensäuresekretionsantwort auf Histamin oder andere Magensaftstimulantien noch die Basalsekretion vermindern können. Dies wurde beim Menschen von BUNSE & JUNG (1948), DOSCHERHOLMEN (1949), ASHWORD (1949), REITTER (1952) und KOHOUT (1960) gezeigt. Von verschiedenen Antihistaminika wird jedoch berichtet, daß sie einen gewissen hemmenden Einfluß auf die durch Histamin hervorgerufene Magensaftsekretion beim Menschen haben. So berichtet REUSE (1946) von einer geringen Reduktion der histaminstimulierten Magensaftsekretion des Menschen durch Diphenhydramin, während MC GAVACK et al. (1946) sogar eine starke Reduzierung der Magensäuresekretion beobachtete. Weiterhin beobachteten KONTUREK & RADETZKI (1964), daß Promethazin eine antisekretorische Wirkung auf die durch Histamin stimulierte Magensaftsekretion beim Menschen hat.

Antihistaminika können also in den allermeisten Fällen die Magensaftsekretion nicht verhindern. In einigen Fällen wurde sogar eine Vermehrung sowohl der Basalsekretion als auch der histaminstimulierten Sekretion durch einige dieser Substanzen festgestellt. Beim Menschen wurden solche Wirkungen von DOSCHERHOLMEN (1949) und REITTER (1952) berichtet.

In der von uns untersuchten Wirkung von Chlorpromazin auf die pentagastrinstimulierte Magensäuresekretion des Menschen fanden wir eine Hemmung der durch Pentagastrin stimulierten Magensäuresekretion des

Menschen. Niedrige Konzentrationen von Chlorpromazin können die Magenhistaminmethyltransferase-Aktivität stark erhöhen (1.3.1.2.). Da hohe Konzentrationen dieses Enzyms in der Magenschleimhaut des Menschen nachgewiesen wurden (LORENZ et al., 1970 a), könnte die Hemmung der pentagastrinstimulierten Magensekretion beim Menschen durch Chlorpromazin als eine Aktivierung der hohen Aktivität dieses Enzyms in der Fundus- und Korpusschleimhaut erklärt werden. Die Voraussetzungen für diese Hypothese wurden bereits unter 1.3. erläutert.

H₂-Rezeptor-Antagonisten (BLACK et al., 1972), deren hemmende Wirkung auf die Magensaftsekretion sowohl bei Mensch wie bei allen anderen untersuchten Spezies unbestritten ist, und deren Angriffspunkt eine kompetitive Hemmung des Histamins am Histaminrezeptor der Belegzelle sein dürfte (BLACK 1973), vermögen in hohen Dosen ebenso wie die H₁-Rezeptor-Antagonisten (Antihistaminika) die Histaminmethyltransferase sowohl zu hemmen, als auch in niedrigen Dosen zu aktivieren. Wurde bisher die Wirkungsweise der H₂-Rezeptor-Antagonisten nur mittels pharmakokinetischer Experimente bestimmt (BLACK et al., 1972), so wurden in jüngster Zeit die Wirkung dieser Substanzen auch als eine Folge der Aktivierung der Histaminmethyltransferase beschrieben (SHEPHERD et al., 1974; THJODLEIFSSON & WORMSLEY 1975). Diese Autoren beobachteten, daß unter der Behandlung mit Metiamid die renale Ausscheidung von 1-Methylhistamin, dem Methylierungsprodukt der Histaminmethyltransferase-Reaktion, zu- und die von Histamin abnahm. Deshalb wird die mit diesen Konzentrationsänderungen im Urin einhergehende Abnahme der Magensaftsekretion mit einer Aktivierung der Histaminmethyltransferase durch niedrige Konzentrationen (10^{-6} M) von Metiamid erklärt.

Die weitere Bedeutung der Hemmung der pentagastrinstimulierten Magensaftsekretion des Menschen durch Chlorpromazin liegt darin, daß andere Autoren eine verminderte Sekretionsantwort auf Histamin erhielten, wenn sie zur Prämedikation Antihistaminika vom H₁-Rezeptor-Antagonisten-Typ verabreichten (KONTUREK & OLEKSY, 1967; CHECKETTS et al., 1968; COOKE 1970), ohne vorher die Wirkung dieses Antihistaminikums

auf die stimulierte Magensaftsekretion getestet zu haben. Die in diesen Arbeiten durchgeführten Versuche zur Potenzierung der penta-gastrin- bzw. histaminstimulierten Magensaftsekretion müssen somit unter diesem Aspekt neu diskutiert werden, da durch das Grundstimulanz eine maximale Sekretionsantwort eventuell nicht erreicht worden war.

4.3.2. Steigerung der Magensaftsekretion durch EMD 16-923

Bei einer Dosis von 0,5 mg/Proband wurde die durch 6 μ g/kg Penta-gastrin schon maximal stimulierte Magensaftsekretion durch EMD 16-923 um 13 % gesteigert. Beim Menschen war somit diese Substanz eines der ersten Pharmaka, wenn nicht der erste Stoff überhaupt, der die maximal stimulierte Magensaftsekretion steigern konnte, da andere Autoren bei der Beobachtung einer 12%igen Steigerung (KONTUREK & OLEKSY 1967), einer 17%igen Steigerung (CHECKETTS et al., 1968) und einer 20%igen Steigerung (COOKE 1970) ein Antihistaminikum (vgl. 4.3.1.) verwendeten. Die von diesen Untersuchern und uns gefundenen Potenzierungen zwischen 12 und 20 % zeigen eine sehr gute Übereinstimmung, die im Gegensatz zu der Potenzierung von 65 % bzw. 100 % steht, die von ROTH & IVY (1944) und MERTZ (1970) berichtet wurden, welche durch Phosphodiesterase-Blocker die Konzentration des cyclischen AMP's ("second messengers") erhöhten. Dies bedeutet, daß Potenzierungsmechanismen, die über cyclischen AMP laufen, grundsätzlich verschieden sind von solchen, die sich an der Außenseite der Belegzelle abspielen und welche die Konzentration von Stoffen wie Histamin, Gastrin und Acetylcholin - alle Bindeglieder im sogenannten "stimulus-secretion-coupling" - beeinflussen. Die von uns gefundene 13%ige Steigerung der pentagastrinstimulierten Magensaftsekretion beim Menschen durch EMD 16-923 würde diesen Mechanismus als einen an der Außenseite der Belegzelle ablaufenden ausweisen. Wieder käme eine Erhöhung der Histaminkonzentration durch eine Hemmung des histaminabbauenden Enzyms Histaminmethyltransferase als eine mögliche Erklärung dieses Phänomens in Frage.

5. Zusammenfassung

Unter der Katalyse von Histaminmethyltransferase wird im säure-sezernierenden Teil des Magens pharmakologisch hoch wirksames Histamin in völlig unwirksames 1-Methylhistamin abgebaut.

1. Das Antimalariamittel Chlorochin erwies sich als ein starker Hemmstoff ($ID_{50} = 1,0 \times 10^{-5} \text{ M}$) dieses Enzyms aus Schweineantrum mucosa, wobei das Ausmaß der Hemmung für die Enzympräparationen verschiedener Reinheit gleich war. Die Aktivität des Enzyms aus Menschenmagenmucosa wurde durch niedrige Konzentrationen von Chlorochin schwach aktiviert, durch hohe Konzentrationen dagegen gehemmt ($ID_{50} = 1,0 \times 10^{-4} \text{ M}$).
2. Einen ähnlichen binären Einfluß auf die Enzymaktivität zeigten Chlorpromazin und EMD 16-923, die ebenso wie andere H_1 -Rezeptor-Antagonisten und Psychopharmaka in niedrigen Konzentrationen die Histaminmethyltransferase-Aktivität zu aktivieren und in hohen Konzentrationen zu hemmen vermochten. Die Wirkung dieser Substanzen auf Enzympräparationen aus dem Fundus-, Corpus- und Antrumbereich der Magenmucosa des Schweines war gleich.
3. An 5 Hunden mit Heidenhaintaschen wurde die maximale Sekretionsantwort der Tasche auf Carbachol ($3,5 \mu\text{g/kg}$) durch verschiedene Dosen des Antimalariamittels Amodiachin leicht gesteigert. Die höchste Steigerung von 34 % wurde durch die Gabe von 2 mg/kg Amodiachin erreicht. Amodiachin selbst zeigte keinerlei Stimulierung der Magensaftsekretion.
4. Obwohl die histamin-, pentagastrin- und carbacholstimulierte Magensaftsekretion des Hundes durch Amodiachin steigerbar war, veränderte das Antimalariamittel Chlorochin ($3,3 \text{ mg/kg}$) die durch Pentagastrin ($6 \mu\text{g/kg}$) stimulierte Magensaftsekretion des Menschen nicht.

5. Die durch Pentagastrin stimulierte Magensäuresekretion des Menschen wurde aber durch die Psychopharmaka Chlorpromazin und EMD 16-923 stark beeinflusst. Chlorpromazin, welches in vitro die Histaminmethyltransferase-Aktivität aus der Magenschleimhaut des Menschen im gesamten untersuchten Konzentrationsbereich (10^{-7} - 10^{-3} M) stark aktivierte, hemmte in einer Konzentration von 1,0 mg/kg den Säureausstoß um 33 %. EMD 16-923 (0,5 mg/Proband) hingegen zeigte eine Steigerung der Magensäuresekretion, obwohl es auch gegen die Histaminmethyltransferase aus Menschenmagenmucosa das typische in vitro-Verhalten (Hemmung des Enzyms in hoher, Aktivierung in niedriger Konzentration) zeigte.
6. Die Effekte der verschiedenen untersuchten Stoffe auf die pentagastrinstimulierte Säuresekretion des Menschen und auf die durch Carbachol stimulierte des Hundes werden als eine Wirkung dieser Stoffe auf die das säurestimulierende Histamin abbauende Histaminmethyltransferase diskutiert.

6. Literaturverzeichnis

AMURE, B.O. & GINSBURG, M. (1964)

Effects of chlorpromazine and bromo lysergic acid diethylamide on gastric secretion of acid induced by histamine in rats.

Brit. J. Pharmac. 22, 520 - 526

ASHFORD, C.A., HELLER, A. & SMART, G.H. (1949)

Effects of antihistaminic substances on gastric secretion in man.

Brit. J. Pharmac. 4, 157

AURES, D.; HÅKANSON, R. ; ÖWMAN, Ch. & SPORRONG, B. (1968)

Cellular stores of histamine and monoamines in the dog stomach.

Life Sci. 7, 1147

AURES, D.; DAVIDSON, W.B. & HÅKANSON, R. (1969)

Histidine decarboxylase in gastric mucosa of various mammals.

Europ. J. Pharmac. 8, 100-107

AXELROD, J. & VESELL, E.S. (1970)

Heterogeneity of N- and O-methyltransferases.

Mol.Pharmacol. 6, 78 - 84

BARON, J.H. (1970)

The clinical use of gastric function tests.

Scand. J. Gastroent., Suppl. 6, 9

BARTH, H.; LORENZ, W.; GOECKE, K.; HERRMANN, K.; SEIDEL, W.
& TROIDL, H. (1972)

Histamine methyltransferase in man, dog and pig:
distribution, purification and properties.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 274, Suppl. R. 14

BARTH, H.; TROIDL, H.; GOECKE, K.; HERRMANN, K.; SEIDEL, W.
& LORENZ, W. (1972 a)

Histamine methyltransferase: distribution, purification
and inhibition in vitro and in vivo.

J. Pharmacol. (Paris) 3, 521

BARTH, H.; NIEMEYER, I. & LORENZ, W. (1973)

Studies on the mode of action of histamine H_1 - and H_2 -
receptor antagonists on gastric histamine methyltransferase.

Agents Actions 3, 138 - 147

BARTH, H.; LORENZ, W. & NIEMEYER, I. (1973 a)

Inhibition and activation of histamine methyltransferase
by methylated histamines.

Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 354, 1021 - 1026

BARTH, H., NIEMEYER, I., LORENZ, W. (1973 b)

Studies on the mechanism of inhibition of gastric histamine
methyltransferase by H_1 - and H_2 - receptor antagonists.

In: "International Symposium on Histamine H_2 -Receptor
Antagonists", (Herausgeber C.J. Wood & M.A. Simkins),
115 - 125, Deltakos Ltd., London.

BARTH, H., NIEMEYER, I. & LORENZ, W. (1974)

Speculations about the binding sites of S-Adenosyl-L-homocysteine
and some of its synthetic analogues to histamine methyltransferase.

Agents Actions 4, 186 - 188

BARTH, H. (1974 a)

Histaminmethyltransferase in der Magenschleimhaut des Menschen und verschiedener Säugetiere: Anreicherung, Eigenschaften, Wirkungsmechanismen und Beeinflußbarkeit durch Histamin-Rezeptorantagonisten. Ein Beitrag zur Diskussion des Histamins als einem physiologischen Chemostimulator der Magensaftsekretion.

Dissertation, Universität München

BARTH, H.; LORENZ, W.; TROIDL, H. (1975)

Effect of amodiaquine on gastric histamine methyltransferase and on histamine stimulated gastric secretion.

Brit. J. Pharmacol 55, 321 - 327

BARTH, H.; LORENZ, W.; NIEMEYER, I. (1975 a)

Properties and reaction mechanism of gastric histamine methyltransferase.

Abstracts 6th Intern. Congr. Pharmacol., Helsinki, 96

BLACK, J.W.; DUNCAN, W.A.M.; DURANT, C.J.; GANELLIN, C.R. & PARSONS, E.M. (1972)

Definition and antagonism of histamine H₂-receptors.

Nature 236, 385 - 390

BLACK, J.W. (1973)

Speculation about the nature of the antagonism between metiamide and pentagastrin.

In: "International Symposium on Histamine H₂-Receptor Antagonists" (Herausgeber C.J. Wood & M.A. Simkins), 219 - 221, Deltakos Ltd., London

BROOKS, A.M. & GROSSMAN, M.I. (1970)

Maximal acid responses of pavlov pouches to food and histamine.

Gut 11, 153

BROWN, D.D.; TOMCHICK, R. & AXELROD, J. (1959)

The distribution and properties of a histamine-methylating enzyme.

J. Biol. Chem. 234, 2948 - 2950

BUNSE, W. & JUNG, F. (1948)

Hemmung der Histaminwirkung und Magensekretion

Klin. Wschr. 26, 345

CHECKETTS, R.G.; GILLESPIE, I.E. & KAY, A.W. (1968)

Insulin potentiation of the augmented histamine response.

Gut 9, 863

CODE, C.F. (1956)

Histamine and gastric secretion. Ciba foundation symposium on histamine.

London: I. & A. Churchill, p. 189 - 219

CODE, C.F.; MASLINSKI, S.M.; MOSSINI, F. & NAVERT, H. (1971)

Methylhistamines and gastric secretion.

J. Physiol. (London), 217, 557 - 571

COHEN, M.M.; HOLUBITZKY, T. & HARRISON, D.B. (1971)

Caffeine and pentagastrin stimulation of human gastric secretion.

Gastroenterology 61, 440

COHN, V.H. (1965)

Inhibition of histamine methylation by antimalarial drugs.

Biochem. Pharmac. 14, 1686 - 1688

COHN, V.H. (1966)

Inhibition of histamine metabolism (methylation) by anti-malarial drugs.

Fed. Proc. 23, 691-691

COHN, V.H. & WYNN, W. (1968)

Inhibition of histamine metabolism by antihistaminic drugs.

Fed. Proc. 27, 243 - 243

COOKE, A.R. (1969)

Potentialiation of acid secretion in dogs.

Am.J.Physiol. 216, 969

COOKE, A.R. (1970)

Potentialiation of acid output in man by a distention stimulus.

Gastroenterology 58, 633 - 637

CURT, J.R.N.; ISAZA, J.; WOODWARD, E.R. & DRAGSTEDT, L.R. (1971)

Potentialiation between intestinal and gastric phases of acid secretion in heidenhain pouches.

Arch. Surg. 103, 709

DENCKER, H.; KAHLSON, G.; KOCKUM, I.; NARYD, C. & ROSENGREN, E. (1973)

Histamine metabolism in human gastric mucosa.

Clinical Science and Molecular Medicine 45, 225 - 231

DE VITO, R. & HARKINS, H.N. (1958)

Techniques in heidenhain pouch experiments.

J.appl. Physiol. 14, 138-139

DINBAR, A. & GROSSMAN, M.I. (1972)

Interaction of stimulations of acid secretion in cat.

Gastroenterology 62, 242 - 246

DOSCHERHOLMEN, A. (1949)

On the action of the antihistaminic agent Lergitin on
the gastric secretion of hydrochloric acid.

Acta med. scand. 135, 195

DRAGSTEDT, L.R.; HAYMOND, H.E. & ELLIS, J.C. (1933)

Cannula for gastrostomy and enterostomy.

Surg. Gynec. Obstet. 56, 799 - 801

DU VIGNEAUD, V.; RACHELE, J.R. & WHITE, A.M. (1956)

A crucial test of transmethylation in vivo by intra-
molecular isotopic labelling.

J. Amer. Chem. Soc. 78, 5131 - 5132

EMAS, S.; SVAN, K.G. & JACOBSON, G.D. (1967)

Methodes of studying gastric secretion.

Handbook of physiology, sect. 6 vol. II, Williams & Wilkins
Comp. Baltimore, p. 743

GARCIA, M.; MIYARES, C. & SAINZ, F. (1971)

An eserine-like action of chloroquine.

Can J. Physiol. Pharmac. 49, 492

GILLESPIE, I.E. & GROSSMAN, M.I. (1964)

Potentiation between urecholine and gastric extract and
between urecholine and histamine in the stimulations of
heidenhain pouches.

Gut 5, 71

GREGORY, R.A. (1950)

Some factors influencing the passage of fluid through
intestinal loops in dogs.

J. Physiol. (London) 111, 119 - 137

GREGORY, R.A. (1958)

Gastric secretory responses after portal venous ligation.
J. Physiol. (London) 144, 123 - 137

GROSSMAN, M.I. (1961)

Stimulation of secretion of acid by distention of denervated
fundic pouches in dogs.
Gastroenterology 41, 385 - 390

GROSSMAN, M.I. (1967)

Neural and humoral stimulation of gastric secretion of
acid.
In: Handbook of physiology, sect. 6: Alimentary canal
(ed. C.F. Code), Baltimore, Williams & Wilkins Co., p. 855

GROSSMAN, M.I. & KONTUREK, S.J. (1973)

Inhibition of acid secretion in dog by metiamide, a
histamine antagonist acting on H_2 -receptors.
In: "International Symposium on Histamine H_2 -Receptor
Antagonists" (Herausgeber C.J. Wood & M.A. Simkins),
297 - 304, Deltakos Ltd., London

GUSTAFSSON, A. & FORSHELL, G.P. (1964)

Studies on the enzymic methylation of histamine.
Acta Chem. scand. 18, 2069 - 2076

HÅKANSON, R.; ÖWMAN, Ch.; SJÖBERG, N.-O. & SPÖRRONG, B. (1970)

Amine mechanisms in enterochrom-affin and enterochrom-affin
like cells of gastric mucosa in various mammals.
Histochemie 21, 189

HÅKANSON, R. & LIEBERG, G. (1971)

Evidence against histamine as final chemostimulator of gastric acid secretion.

Amer. J. Physiol. 221, 641 - 643

HAVERBACK, B.J.; STUBRIN, M.I.; DYCE, B.J. (1965)

Relationship of histamine to gastrin and other secretagogues.

Fed. Proc. 24, 1326 - 1330

HIRSCHOWITZ, B.I. & HUTCHINSON, G. A. (1973)

A working hypothesis of urecholin effects on histamine stimulation of gastric secretion.

Scand. J. Gastron. 8, 569 - 576

JOHNSON, L. R.; JONES, R.S.; AURES, D. & HÅKANSON, R. (1969)

Effect of antrectomy on gastric histidine decarboxylase activity in the rat.

Amer. J. Physiol. 216, 1051

JOHNSON, L.R.; GROSSMAN, M.I. (1969 a)

Potentiation of gastric acid response in the dog.

Gastroenterology 56, 687

JORDAN, P.H. (1967)

Relationship between stimulating mechanisms of gastric secretion in dogs.

JAMA 199, 399

IVY, A.C. & BACHRACH, W.H. (1966)

Physiological significance of the effect of histamine on gastric secretion.

In: "Histamine and Antihistaminics" (Herausgeber A. Farah & O. Eichler), Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 810 - 891

KAHLSON, G.; ROSENGREN, E.; SVAHN, D. & THUNBERG, R. (1964)

Mobilization and formation of histamine in the gastric mucosa as related to acid secretion.

J. Physiol. (London) 174, 400 - 416

KAHLSON, G.; ROSENGREN, E. & THUNBERG, R. (1967)

Accelerated mobilization and formation of histamine in the gastric mucosa evoked by vagal excitation.

J. Physiol. (London) 190, 455 - 463

KAHLSON, G. & ROSENGREN, E. (1971)

Biogenesis and physiology of histamine.

E. Arnold, London, p. 95 - 162

KIM, K.S. & COHN, V.H. (1966)

Inhibition of histamine metabolism.

Pharmacologist 8, 185

KIM, K. S.; BACKJUS, B.; HARRIS, H. & ROURKE, P. (1969)

Distribution of diamine oxidase and imidazole-N-methyl-transferase along the gastrointestinal tract.

Comp. Biochem. Physiol. 31, 137 - 145

KOHOUT, J.; HOSCHLOVA, D.; KORBOVA, L. & NOWAK, S. (1960)

Coutribution à la thérapie de la maladie ulcéreuse par les substances antihistaminiques.

Arch. Mal. Appar. dig. 49, 787

KONTUREK, S. & RADETZKI, T. (1964)

The effect of largactil and phenergan on the gastric secretion and the appearance of experimental peptic ulcers.

Po1. Med. J. 8, 291 - 295

KONTUREK, S.J. & OLEKSY, J. (1967)

Potentialtion between pentapeptid (ICI 50 123) and histamine
in the stimulation of gastric secretion in man.

Gastroenterology 53, 912 - 917

KUSCHE, J.; LORENZ, W.; HAHN, H. & WERLE, E. (1969)

Occurence and properties of diamine oxydase in salivary
glands and gastric mucosa of man and other mammals.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. 264, 265 - 266

LINDAHL, K.M. (1960)

The histamine methylating enzyme system in liver.

Acta Physiol. Scand. 49, 144

LINDBERG, S.; LINDELL, S.-E. & WERTLING, H. (1963)

Formation and inactivation of histamine by human foetal
tissues in vitro.

Acta Abst. Gyn. Scand. 42, 49 - 58

LORENZ, W. & PFLEGER, K. (1968)

Stoffwechsel und physiologische Funktion von Histamin
im Magen.

Klin. Wschr. 46, 57 - 71

LORENZ, W.; HALBACH, St.; GERANT, M. & WERLE, E. (1969)

Specific histidine decarboxylase in the gastric mucosa of
man and other mammals: Determination, location and property.

Biochem. Pharmacol. 18, 2625 - 2637

LORENZ, W.; SCHAUER, A.; HEITLAND, St.; CALVOER, R. & WERLE, E.
(1969 a)

Biochemical and histochemical studies on the distribution
of histamine in the digestive tract of man, dog and other
mammals.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. 265, 81

LORENZ, W.; SCHAUER, A.; HEITLAND, St.; MATEJKA, E. & WERLE, E.
(1969 b)

Biochemical and histochemical studies on histamine in the
digestive tract: Distribution in different chordates and
cellular stores in the dog.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. 264, 274

LORENZ, W.; BENESCH, L.; BARTH, H.; MATEJKA, E.; MEYER, R.;
KUSCHE, J.; HUTZEL, M. & WERLE, E. (1970)

Fluorometric assay of histamine in tissues and body fluids:
choice of the purification procedure and identification in
the nanogram range.

Z.Anal. Chem. 252, 94 - 98

LORENZ, W.; BARTH, H. & WERLE, E. (1970 a)

Histamine and histamine methyltransferase in the gastric
mucosa of man, pig, dog and cow.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. 267, 421 - 432

LORENZ, W.; KUSCHE, J. & WERLE, E. (1970 b)

Diaminoxidase

In: Methoden der enzymatischen Analyse, 2. Aufl., Bd. I,
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, 630 -635

LORENZ, W.; FEIFEL, G.; SCHMAL, A.; HUTZEL, M. & WERLE, E.
(1970 c)

Zum Mechanismus der Sekretionsstimulierung und Blutdrucksenkung durch Histalog (Betazol^R): Histaminliberierung und Potenzierung der Wirkung von Kininen und Serotonin.

Klin. Wschr. 48, 314 - 315

LORENZ, W.; REIMANN, H.-J.; BARTH, H.; KUSCHE, J.; MEYER, R.;
DOENICKE, A.; HUTZEL, M. (1972)

A sensitive and specific method for the determination of histamine in human whole blood and plasma.

Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 353, 911 - 920

LORENZ, W.; THERMANN, M.; MESSMER, K.; SCHMAL, A.; DORMANN, P.;
KUSCHE, J.; BARTH, H.; TAUBER, R.; HUTZEL, M.; MANN, G. &
UHLIG, R. (1974)

Evaluation of histamine elimination curves in plasma and whole blood of several circulatory regions: a method for studying kinetics of histamine release in the whole animal.

Agents Actions 4, 336 - 356

LORENZ, W.; BARTH, H.; KUSCHE, J.; TROIDL, H.; ROHDE, H.; SCHMAL, A.;
STENNER, W.; NUSIME, G.; HÄFNER, G.; GLASS, R.; FRIEDRICH, A.
(1975)

A critical view concerning metabolism and physiological function of histamine in the gastric mucosa.

In: "International Symposium on Gastrointestinal hormones"
(Herausgeber: S. Konturek).

Raven Press, New York (im Druck)

LOWRY, O.H.; ROSEBROUGH, N.J.; FARR, A.L.; RANDALL, R.J. (1951)

Protein measurement with the Folin Phenol Reagent.

J. Biol. Chem. 193, 265 - 275

Mc GAVACK, T.H.; ELIAS, H. & BOYD, L.J. (1946)

The influence of benadryl on gastric acidity.
Gastroenterology 6, 439

MERTZ, D.P. (1970)

Nucleotidstoffwechsel und Magensäuresekretion.
Klin. Wschr. 48, 831 - 838

MUDD, S.H. & CANTONI, G.L. (1964)

Biological transmethylation, methyl-group neogenesis and other "one-carbon" metabolic reactions dependent upon tetrahydrofolic acid.
Comprehensive Biochemistry 15, 1- 47

NETTER, K.J. & BODENSCHATZ, K. (1967)

Inhibition of histamine-N-methylation by some antihistamines.
Biochem. Pharmac. 16, 1627 - 1631

OLBE, L. (1966)

Potentiation of acid sham feeding responses in pavlov dogs by histamine and by mesenteric-caval vein anastomosis.
Acta Physiol. Scand. 66, 473

O'LEARY, W.M. (1965)

Transmethylation in the biosynthesis of cyclopropane fatty acids.
In: Transmethylation and methionine biosynthesis (Eds. Shapiro & Schlenk) Chicago Press, Chicago and London, pp. 94 - 106

PASSARO, E.P.; GILLESPIE, I.E. & GROSSMAN, M.I. (1963)

Potentiation between gastrin and histamine in stimulation of gastric secretion.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 114, 50

PAYNE, R.A. & KAY, A.W. (1961)

The effect of vagotomy on the maximal acid secretory response to histamine in man.

Clin. Sci. 22, 373

POPIELSKI, L. (1920)

β -Imidazolyläthylamin und die Organextrakte

I. Teil: β -Imidazolyläthylamin als mächtiger Erreger der Magendrüsen.

II. Teil: Einfluß der Säuren auf die die Magensekretion erregende Wirkung der Organextrakte.

Plüger's Arch.Ges.Physiol. 178, 214 - 259

QUINTANA, R.B. ; DE LA ROSE, C. & DRAGSTEDT, L.R. (1965)

The effect of endogenous gastrin on histamine-induced gastric secretion.

Am. J. Digest. Dis. 10, 745

REITTER, H. (1952)

Die Mechanismen der Magensekretion dargestellt am Beispiel der Beeinflussung durch sog. Antihistaminica.

Z. Klin. Med. 149, 553

REUSE, J. (1946)

Substances antagonistes de l'histamine et fonction gastrique.

C.R. Soc. Biol. 140, 1237

RICHTERICH, R. (1968)

Klinische Chemie - Theorie und Praxis, 2. Auflage
Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt

ROTH, J.A. & IVY, A.C. (1944)

The synergistic effect of caffeine upon histamine in
relation to gastric secretion.

Am. J. Physiol. 107, 400

SAMS, W.M. (1967)

Chloroquine: Mechanism of action.

Mayo Clin. Proc. 42, 300

SCHLENK, F. (1965)

The chemistry of biological sulfonium compounds.

Ed. L. Zechmeister, Springer Verlag Wien 1965

Fortschritte d. Chemie org. Naturstoffe 23, 61 - 112

SCHLENK, F. & ZYDEK, C.R. (1966)

A convenient procedure for the biosynthesis and isolation
of ³⁵S-adenosylmethionine.

J. Lab. Comp. 2, 67 - 76

SHAPIRO, St.K. & SCHLENK, F. (1960)

The Biochemistry of Sulfonium compounds.

Advances in Enzymology 22, 237 - 280

SHEPHERD, D.M.; THJODLEIFSSON, B.; TURNBULL, M.J. & WORMSLEY, K.G.
(1974)

Effect of metiamide on histamine metabolism in man.

Digestion 11, 307 - 310

SNEDECOR, G.W. & COCHRAN, W.G. (1968)

Statistical methods.

Iowa State University Press, Ames, Iowa 1968

SNYDER, S.H. & AXELROD, J. (1965)

Sex differences and hormonal control of histamine methyltransferase activity.

Biochim. Biophys. Acta 111, 416 - 421

STUBRIN, M.I.; DYCE, D.; BREM, T.; TECIMER, L.B. & HAVERBACK, B.
(1965)

The effect of gastric secretagogues on gastric tissue histamine.

Amer. J. Digest. Dis. 10, 901 - 908

TAYLOR, K.M. & SNYDER, S.H. (1972)

Histamine methyltransferase: Inhibition and potentiation by antihistamine.

Mol. Pharmacol. 8, 300 - 308

TAYLOR, K.M. (1973)

Comparison of the antihistaminic effect of burinamide and mepyramine and their effect on the activity of histamine methyltransferase.

Biochem. Pharmacol. 22, 2775 - 2776

THUNBERG, R. (1967)

Localization of cells containing and forming histamine in the gastric mucosa of the rat.

Exp. Cell. Res. 47, 108 - 115

THJODLEIFSSON, B. & WORMSLEY, K.G. (1975)

Aspects of the effect of metiamide on pentagastrin-stimulated and basal gastric secretion of acid and pepsin in man.

Gut 16, 501 - 508

TROIDL, H.; LORENZ, W.; BARTH, H.; SEIDEL, W.; ROHDE, H.;
GOECKE, K.; SCHMAL, A. & HAMELMANN, H. (1972)

Studies on a mechanism of enhancement of maximum gastric secretory response: Its possible importance in recurrent ulcers after surgical treatment.

Res. Exp. Med. 157, 201 - 203

TROIDL, H.; LORENZ, W.; BARTH, H.; ROHDE, H.; FEIFEL, G.;
SCHMAL, A.; GOECKE, K.; REIMANN-HUHND, A. & SEIDEL, W.
(1973)

Augmentation of pentagstrin stimulated gastric secretion in the Heidenhain pouch dog by amodiaquine: Inhibition of histamine methyltransferase in vivo?

Agents Actions 3, 157 - 167

VARRO, V.; KISS, J. & MIGNON, M. (1971)

Potentiation of gastric acid response to increasing doses of pentagastrin by subthreshold doses of metacholine in heidenhain pouch dogs.

Biol. Gastro-Enterol. II, 169

WATON, N.G. (1971)

Histamine and the parietal cell.

Amer. J. Digest. Dis. 16, 921 - 933

WEICHELBAUM, T.E. (1946)

Protein determination by the biuret method.

Amer. J. Clin. Path. 10, 40 - 46

WERLE, E. & LORENZ, W. (1964)

Histamin und Histidindecaboxylase in Speicheldrüsen
und Magengewebe.

Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 338, 251 - 259

Meinem verehrten Doktorvater, Herrn Prof. Dr. W. Lorenz, danke ich für die Überlassung des Themas und eines Arbeitsplatzes in seiner Abteilung sowie für seine Unterstützung bei der Arbeit.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern der Abteilung für experimentelle Chirurgie, die mir beim Erstellen dieser Arbeit geholfen haben. Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Dr. H. Barth und Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Troidl für ihre umfassende Hilfe und ihre Anregungen bedanken.

Lebenslauf

Am 14. Mai 1948 wurde ich als Sohn des Bundesbahnoberamtsrates Ernst Spandau und seiner Ehefrau Maria-Luise Spandau geb. Sagebiel in Braunschweig geboren.

Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Volksschule Pestalozzistraße in Braunschweig; danach wechselte ich auf das Gymnasium Martino-Katharineum in Braunschweig, an welchem ich im Herbst 1966 das Abitur ablegte.

Von 1966 bis 1968 leistete ich meinen Wehrdienst im Sanitätswesen der Bundeswehr ab.

Im Wintersemester 1968/69 begann ich das Medizinstudium an der Philipps-Universität in Marburg und bestand das Examen im August 1974.

Die Medizinalassistentenzeit leistete ich vom Oktober 1974 bis zum September 1975 an der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg (Direktor Prof. Dr.med.H. Hamelmann), am Bayerwald-Sanatorium in Windischbergendorf/Cham (Chefarzt Dr.med.G.Hilt) und an der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Weilburg -Hessenklinik- (Direktor Dr.med.Barthold) ab.

Seit dem 1. Oktober 1975 arbeite ich als Assistent im Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses in Singen/Hohentwiel (Chefarzt Prof.Dr.med.H.Rübsaamen).

Im August 1974 heiratete ich Barbara Münch.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Herren
Professoren und Dozenten:

Amon, Arndt, Barthelmai, Berendes, Bichler, Bommer,
Brasch, Brück, Buchholz, Busch, Castenholz, Daume,
Dimroth, Dölle, Eissner, Engelhardt, Exner, Friederich,
Ganz, Gerdes, Golenhofen, Graul, Hamelmann, Hardewig,
Hensel, Hess, Heuser, Hildebrandt, Hohorst, Hort, Ihm,
Jacob, Joseph, Kaffarnik, Karlson, Klein, Knauff, Koch,
Koecke, Koransky, Kühnel, Kuni, Linneweh, Lorenz,
Ludwig, Lütcke, Mahr, Mann, Maroske, Martini, Neurath,
Nöth, Nultsch, Petry, Pots, Reim, Richter, Rodeck,
Rohen, Schaumlöffel, Schiff, Schleyer, Schmid, Schmitz-
Moormann, Seidel, Siegert, Straub, Strohmeyer, Stuke,
Stutte, Thoenes, Van der Zypen, von Stosch, Walcher,
Welge-Lüssen, Wendt, Wesemann, Wiegandt, Willenbockel.

